

Thrombectomie : le jour d'après...

Thrombectomy: the day after...



**Pr Mikael
Mazighi**

Département de neurologie,
hôpital Lariboisière,
Centre de recherche et
de formation en pathologie
neurovasculaire, service de
neuroradiologie interventionnelle,
Fondation ophtalmologique
de Rothschild, Paris.

Après l'euphorie de l'année 2015 suscitée par la publication de 5 essais randomisés (1-5) dans le *New England Journal of Medicine* en faveur de la thrombectomie à la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi), le principe de réalité nous interpelle quant à la mise en pratique de ce changement de paradigme. C'est une sorte de gueule de bois, le lendemain d'une belle fête, car maintenant il faut mettre tout cela en musique ! L'enjeu est d'intégrer la thrombectomie dans le "parcours patient", dont une des spécificités est la chaîne des experts qui interviennent dans la prise en charge : urgentistes, neurologues, neuroradiologues, neuro-interventionnels, anesthésistes, réanimateurs... Ce bel exemple de pluridisciplinarité complexifie la mise en place de ce parcours dans tout le territoire, à l'heure où les déserts médicaux sont une réalité. Réunir toutes ces expertises dans une unité de lieu suppose des centres dits "lourds", disposant d'équipements dédiés, forcément d'un nombre limité. La question qui suit est bien évidemment celle de la sélection des patients qui seront adressés directement à ces centres : quels en seront les critères ? À ce jour, les scores cliniques préhospitaliers existants restent décevants, car ils ne sont pas discriminants pour identifier les patients éligibles à la thrombectomie. L'absence de données solides nourrit la controverse et éloigne le consensus. C'est la place de l'unité neurovasculaire sans neuroradiologie interventionnelle qui se joue en filigrane. À moins que ce ne soit la réalisation des thrombectomies en dehors de centres lourds qui est en jeu ? Mais alors, avons-nous les moyens de traiter les patients partout et avec quel niveau d'expertise diagnostique et thérapeutique ? Les défis sont donc réglementaires, économiques et de formation.

La thrombectomie fait désormais partie du traitement de référence des AVCi consécutifs à l'occlusion des artères de large calibre de la circulation antérieure. Les recommandations nationales et internationales mises à jour ont déjà intégré cette évolution majeure. Mais l'aspect économique ne suit pas, car nous attendons toujours la tarification de l'acte de thrombectomie et du séjour qui s'y rattache. La publication récente de l'étude française THRACE (6), qui comprend une analyse médico-économique, va sans aucun doute accélérer le processus en cours.

Du côté des soins, ne nous méprenons pas, tout n'est pas réglé pour la sélection des patients éligibles à la thrombectomie, qui présente de nombreuses zones d'ombre. Alors que la question de l'âge semble réglée pour ceux de plus de 80 ans avec un bénéfice net de la thrombectomie, la surprise vient des plus jeunes pour lesquels les résultats de méta-analyse

sur données individuelles viennent semer le doute avec un effet moins clair du traitement endovasculaire (7). Que dire des gros volumes d'AVCi, considérés comme une contre-indication en raison d'un surcroît du risque hémorragique ? Les données les plus récentes suggèrent que la situation n'est pas aussi tranchée et qu'il y a des possibilités d'évolution favorable pour les patients avec de gros volumes, notamment en cas de reperfusion précoce. Le cas des patients ayant récupéré mais qui présentent une occlusion artérielle persistante constitue un autre sujet de controverse...

Ces quelques exemples témoignent de ce que la place de la thrombectomie reste à préciser dans de nombreux cas. C'est une nouvelle page de la prise en charge de l'AVCi qui reste à écrire et non la fin d'une histoire.

Références bibliographiques

1. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(1):11-20.
2. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372(11):1009-18.
3. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(11):1019-30.
4. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(24):2296-306.
5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372(24):2285-95.
6. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL et al.; THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15(11):1138-47.
7. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387(10029):1723-31.

M. Mazighi déclare avoir des liens d'intérêts avec Boehringer, Servier, Pfizer et Medtronic.



ABONNEZ-VOUS
dès **AUJOURD'HUI !**
et **PAYEZ** plus tard
Voir en page 25...

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier. La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors),
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publi-rédactionnels en marge des articles scientifiques.

Un éléphant ça Trump énormément

Intraduisible



**Pr Gilles
Pialoux**



Service des maladies infectieuses
et tropicales, hôpital Tenon, AP-HP, Paris.

Il est partout dans le monde question de savoir si, passé l'effet de surprise, le président Trump va bel et bien appliquer ses promesses électorales. À commencer par celles ayant trait à la santé. Des raisons en tout cas d'inquiéter les soignants, dont les infectiologues, et plus encore certains des soignés qui risquent de ne plus l'être, surtout les infectés. Petit florilège aussi partiel que partial...

La vaccinophobie mène grand train

Si on tient aux déclarations publiques, les parents du petit Barron William Trump (10 ans), très officiellement sous-vacciné par rapport aux recommandations des Centers for disease control and prevention (CDC), sont sensiblement sur la même ligne qu'un certain Professeur Henri Joyeux... Lesdites déclarations qui ne font pas un programme se passent de commentaire. En juillet 2016, Melania Trump déclarait à l'assistance : *"Vaccinez vos enfants, disent-ils. C'est absolument 'sans danger'. Ils disent que c'est absolument sans danger. Le seul problème c'est que ces 'ILS' ne font pas vacciner leurs propres enfants"*. Quant à Donald Trump, il ironisait sur une pseudo piste d'étiologie vaccinale pour... l'autisme : *"Dans ma jeunesse, l'autisme n'était vraiment pas un problème. Et maintenant, tout d'un coup, nous avons affaire à une épidémie. Chacun a sa théorie. Moi, j'ai la mienne parce que j'ai de jeunes enfants. On administre aujourd'hui massivement des vaccins en une seule fois. Je pense vraiment que tout cela agit d'une manière ou d'une autre sur les enfants (...). Quand on administre en une seule fois 10 ou 20 vaccins (sic!) à un enfant de 20 ou 30 livres, cela représente une injection gigantesque de produits, et cela ne peut être sans conséquence"*.

Les Mexicains grands pourvoyeurs de maladies infectieuses

Sur ce point, le candidat Trump n'a pas ménagé ses attaques à l'encontre des Mexicains : *"Les pires éléments au Mexique sont poussés aux États-Unis par le gouvernement mexicain"*, a déclaré Trump dans un communiqué publié en juillet 2015, précisant que *"Les principaux fournisseurs d'héroïne, de cocaïne et d'autres drogues illicites sont les cartels mexicains qui font en sorte que les immigrants mexicains essaient de traverser les frontières et de faire passer les drogues en contrebande. La patrouille frontalière le sait. De même, d'énormes maladies infectieuses se répandent à travers la frontière. Les États-Unis sont devenus un déversoir pour le Mexique et, en fait, pour beaucoup d'autres parties du monde"*.

La légalisation du cannabis thérapeutique : État par État ou stoppée net ?

L'élection triomphale de Donald Trump et la mainmise du Parti républicain, qui contrôleront tous les leviers du pouvoir aux États-Unis au moins pour les deux prochaines années, a quelque peu occulté une autre victoire dans ce scrutin :

la légalisation du cannabis ! Comme l'a souligné *Le Monde*, tout dépendra de l'attitude d'un gouvernement fédéral contrôlé par les républicains devant la légalisation progressive, État par État, qui pousserait le gouvernement fédéral à se prononcer sur la question, comme il y a été poussé sur d'autres, par exemple le mariage homosexuel, adopté à l'échelle fédérale en 2015. Longtemps après la Californie et autres États pionniers.

Il est possible que l'administration Trump *“sceptique sur une réforme du cannabis puisse facilement revenir sur cette approche”*, selon le *Washington Post*. En 1990, il se disait ainsi favorable à la légalisation de toutes les drogues : *“Nous perdons mal la guerre contre les drogues. Il faut légaliser les drogues pour gagner cette guerre.”* (*Miami Herald*, 14 avril 1990). Une position proto-libertaire qu'il a atténuée en devenant candidat. Pendant la campagne, il a dit que la légalisation du cannabis devrait être *“un dossier géré par les États”*, tout en se disant favorable à son usage médical.

Mike Pence (vice-président), adepte de la “conversion gay” et Trump, “le candidat le plus friendly gay des États-Unis” ?

Compliqué de lire entre les lignes du candidat Trump par rapport à la lutte contre le sida en général, et à la communauté LGBT en particulier. À commencer par l'omniprésence du drôle de paroissien qu'est Mike Pence, qui se vante d'*“avoir été Tea Party avant qu'il ne soit cool de l'être”*. Catholique avant de se convertir au protestantisme évangélique, ancien animateur d'une radio conservatrice, il a pour mission principale de rassurer la droite religieuse, qui peut être troublée par les prises de position parfois déroutantes de Trump.

Mike Pence en tant que représentant au Congrès, est un adepte de la “conversion gay” et *“demande que les fonds affectés à la lutte contre le sida soient redirigés vers des programmes encourageant les gays à ‘changer leur comportement sexuel’ en prétendant que ‘les organisations qui reçoivent des fonds pour le traitement du VIH en vertu de la loi Ryan White Care Act célèbrent et encouragent la transmission du VIH’*. À noter pourtant que Gregory T. Angelo, un représentant du groupe républicain pro-LGBT Log Cabin Republicans, a déclaré au *New York Times* que, s'il obtenait l'investiture du parti, ce qui fut fait avec le succès que l'on sait, Trump *“serait le candidat républicain le plus gay-friendly de l'histoire”*.

Inquiétudes pour la lutte contre le sida et les minorités trans, latinos...

Dans une enquête, *Le Post* a contacté plus de 420 organismes de bienfaisance pour connaître leurs rapports avec Donald Trump, et trouvé que ce dernier avait donné en tout et pour tout un “cadeau personnel” de moins de 10 000 \$ en 2008 à la lutte contre le sida... Invérifiable.

Ce qui est certain, c'est que Trump, dans le but d'attirer le soutien des évangéliques, a toujours affirmé qu'il nommerait des juges ultra-conservateurs à la Cour suprême dans le but – entre autres – d'abroger le mariage pour tous, et qu'il s'est prononcé en faveur de la loi anti-trans de la Caroline du Nord. Trump a aussi confirmé qu'il allait signer

1. <https://www.medias-presse.info/sante-et-vaccination-melania-et-donald-trump-sur-la-meme-ligne-que-le-professeur-henri-joyeux/64446/>

2. http://www.lemonde.fr/big-browser/article/2016/11/09/comment-trump-va-gerer-le-mouvement-grandissant-pour-une-legalisation-du-cannabis_5028398_4832693.html#wUDU6UFDqWHKJig.99

3. <https://www.theweekblog.com/does-donald-trump-support-marijuana-legalization/>

4. <http://www.theverge.com/2016/11/7/13552110/california-prop-60-porn-safe-sex-condom-adult-film-performer>

5. <http://www.slate.fr/story/117155/trump-candidat-republicain-gay-friendly>

6. <http://www.wsj.com/articles/donald-trump-willing-to-keep-parts-of-health-law-1478895339>

G. Pialoux déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

un projet de loi pour permettre directement la discrimination homophobe religieuse avant de se rétracter. Alors même que son colistier et actuel vice-président Mike Pence a confirmé qu'il allait démanteler les protections mises en place par Barack Obama pour les personnes LGBT.

L'Obamacare réellement menacé ?

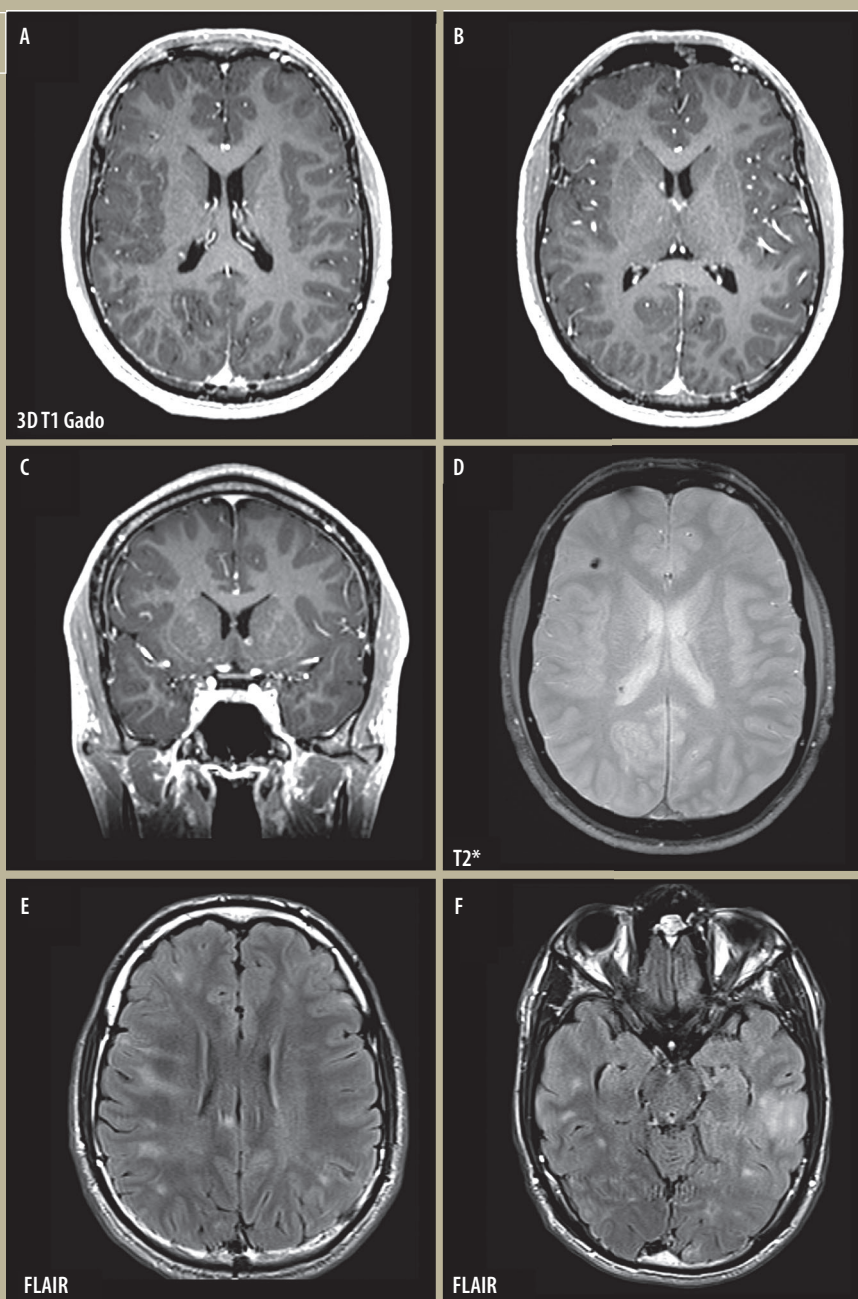
C'est sans doute dans ce secteur des promesses que le candidat Trump et le pré-président Trump semblent le plus diverger. C'est aussi la promesse qui a le plus mobilisé l'inquiétude des associations communautaires, qu'elles soient LGBT, afro-américaines, latinos, trans... Bête noire des Républicains, l'Obamacare vise à réduire le nombre d'Américains dépourvus de couverture santé, notamment en instituant un système de polices d'assurance subventionnées par l'État. Couverture censée améliorer la Cascade de soins, dramatique aux États-Unis pour ce qui est du VIH et du VHC comme de la tuberculose. Et qui a permis à 22 millions d'Américains d'avoir une assurance santé. Donald Trump, qui avait promis pendant la campagne d'abroger purement et simplement la réforme de l'assurance maladie Obamacare, a indiqué vendredi 11 novembre, à la suite de sa discussion avec le président Obama, qu'il envisageait de conserver certaines des dispositions : *"L'Obamacare sera soit amendée, soit abrogée, soit remplacée"*, a assuré Donald Trump dans un entretien donné au *Wall Street Journal*.

À suivre en aparté...

Toute l'équipe **Edimark Santé**
vous souhaite **une merveilleuse année** 2017

Le comité de rédaction de La Lettre a sélectionné pour vous 2 images types. Testez-vous et découvrez les réponses page 24.

Image Test N° 1



Bilan d'épilepsie.

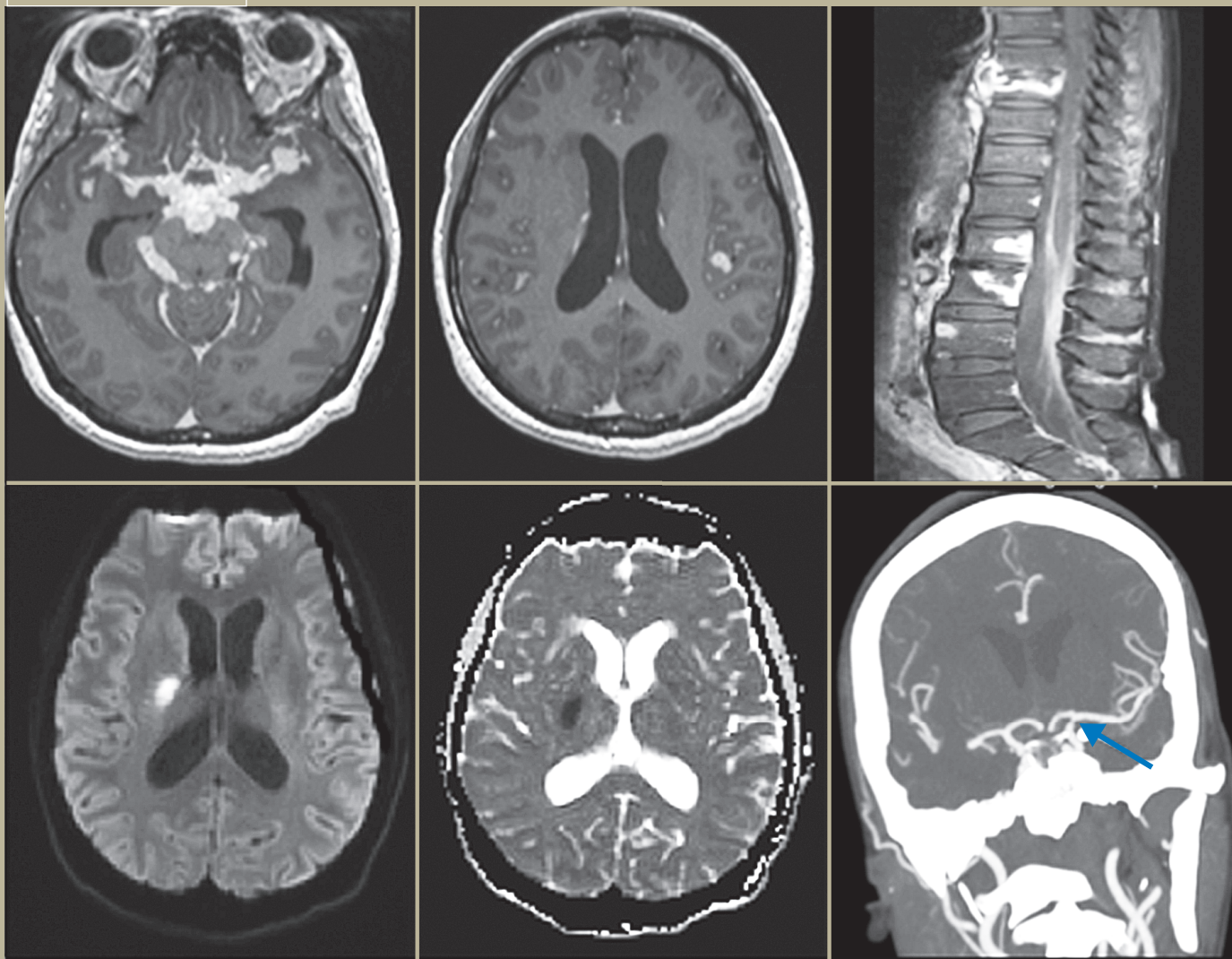
Les images sont évocatrices d'une :

- dysplasie corticale de Taylor ;
- infection à cytomégalovirus ;
- hétérotopie nodulaire héréditaire liée à l'X ;
- sclérose tubéreuse de Bourneville.

Réponse p. 24

Ces images ont été proposées par le Dr Pierre Lepretre (service de neuroradiologie, hôpital Gui-de-Chauliac, CHU de Montpellier), qui déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Image Test N° 2



Une patiente originaire de Madagascar, vivant en France depuis 2 ans, et enceinte (31 semaines d'aménorrhée) consulte pour des céphalées fébriles (39,2 °C) associées à des vomissements depuis 10 jours. Depuis 24 heures, un syndrome confusionnel et une sciatalgie S1 bilatérale sont apparus.

Quel est votre diagnostic ?

- Méningite listérienne.
- Toxoplasmose cérébrale.
- Méningite néoplasique.
- Tuberculose neuroméningée compliquée d'une vascularite infectieuse.
- Neurocysticercose.
- Méningite carcinomateuse.
- Lymphome cérébral.

Réponse p. 24

Ces images ont été proposées par Clément Jeandel (service de neuroradiologie, hôpital Gui-de-Chauliac, CHRU de Montpellier), qui déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

IMAGE TEST – RÉPONSES

N° 1

Il s'agit d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, avec association typique :

- de nodules sous-épendymaires calcifiés et prenant le contraste ;
- de tubers sous-corticaux, avec élargissement des circonvolutions cérébrales ;
- d'anomalies de la substance blanche linéaires entre cortex et ventricule, et focales sous-corticales.

N° 2

Il s'agit d'une tuberculose neuroméningée compliquée d'une vascularite infectieuse.

Aspect de méningite basilaire réalisant un épaississement et un rehaussement diffus de la leptoméninge, de prédominance péri-mésencéphalique, après injection de produit de contraste. Les anomalies de signal des corps vertébraux T9, T10, L2, L3, l'érosion du plateau supérieur de T10 et l'anomalie de hauteur du disque intersomatique T9-T10 sont en rapport avec une spondylodiscite pluriétagée, associée à une collection des parties molles prévertébrales. Une prise de contraste diffuse des racines de la queue de cheval témoigne de la méningite infectieuse. Un accident vasculaire cérébral ischémique du bras postérieur de la capsule interne droit (territoire choroïdien antérieur) et l'aspect d'irrégularité du calibre des artères intracrâniennes (par exemple, artère carotide interne gauche, *flèche bleue*) suggèrent l'existence d'une vascularite infectieuse.

Surveillance des biothérapies dans la sclérose en plaques : la pratique d'une équipe

Biotherapies in multiple sclerosis: practice of team

X. Aygnac*, C. Carra-Dallière*, P. Labauge*

La prise en charge de la sclérose en plaques (SEP) a énormément évolué depuis les premières prescriptions d'immunomodulateurs en 1995. Avec l'augmentation rapide du nombre des traitements disponibles et la meilleure identification de facteurs pronostiques chez les malades traités (1, 2), l'exigence en termes de stabilisation clinique mais aussi radiologique de la maladie a fortement augmenté, aboutissant au concept de *No Evidence of Disease Activity* (NEDA 3). Ainsi, à l'opposé des attitudes conservatrices anciennes, la présence d'une activité clinique (poussée et/ou progression) et/ou radiologique (nouvelle lésion T2 ou lésion prenant le gadolinium) nous incite à envisager des escalades thérapeutiques successives, avec des traitements dits de première ligne ou de deuxième ligne, voire d'autres alternatives thérapeutiques. La compréhension des mécanismes immunitaires de la maladie nous permet d'utiliser des traitements prescrits dans d'autres disciplines, notamment hématologiques et rhumatologiques. Ainsi, notre approche évolue, intégrant de nouvelles spécialités thérapeutiques que les neurologues s'approprient progressivement.

L'objectif de cet article est de mieux cerner les risques et de définir les modalités de prescription et de surveillance des biothérapies que nous sommes amenés à utiliser fréquemment dans la SEP, notamment chez des patients jeunes.

Traitements de première ligne (tableau I)

Immunomodulateurs : interférons β et acétate de glatiramère

Il n'est pas connu d'effets indésirables majeurs secondaires dus aux interférons β (IFN β). Malgré une très large prescription depuis 1995, et effectivement très peu de complications induites, il est néanmoins décrit depuis 3 ans des syndromes hémolytiques urémiques – avec au total 5 cas publiés –, ce qui a récemment motivé un message

Tableau I. Principales classes thérapeutiques.

| Nom et indication | Mode d'action principal | Principaux effets indésirables graves | Surveillance |
|--|--|--|---|
| Interférons β SCI, SEP-RR | Complexe | ⚡ enzymes hépatiques, SHU | NFS, bilan hépatique, fonction rénale périodiquement |
| Acétate de glatiramère SCI, SEP-RR | Complexe | Rares hépatites | NFS, bilan hépatique, fonction rénale périodiquement |
| Mitoxantrone SEP agressive | Immunosuppresseur | Insuffisance cardiaque, risque oncologique | Échographie cardiaque annuelle et NFS régulière |
| Natalizumab SEP-RR très active | Anticorps monoclonal (intégrine $\alpha 4$) | LEMP | IRM tous les 3 à 6 mois selon le risque |
| Fingolimod SEP-RR très active | Anti-S1P | Infections, œdème maculaire, bradycardie | Bilan hépatique et NFS réguliers Consultation ophtalmologique à M3 Consultation dermatologique annuelle |
| Térfunomide SEP-RR | Antipirimidine (DHODH) | ⚡ enzymes hépatiques, risque allergique | NFS, bilan hépatique mensuel au début, puis régulier |
| Diméthylfumarate SEP-RR | Immunomodulateur et antioxydant | Flush, troubles digestifs, lymphopénie et risque de LEMP | NFS, enzymes hépatiques tous les 3 mois |
| Alemtuzumab Hors AMM | Anticorps monoclonal (anti-CD52) | Maladies auto-immunes, infections | Tous les mois : NFS, bilan rénal avec bandelette urinaire Tous les 3 mois : TSH |
| Rituximab Hors AMM | Anticorps monoclonal (anti-CD20) | Infections | NFS, CRP tous les 3 mois |
| Cyclophosphamide Hors AMM | Immunosuppresseur | Cystite hémorragique, risque oncologique | |

LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive ; SCI : syndrome clinique isolé ; SEP-RR : SEP récurrente-rémittente ; SHU : syndrome hémolytique et urémique.

d'alerte de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (3). Ces complications peuvent survenir en début de traitement ; elles se manifestent par une insuffisance rénale, parfois terminale, un syndrome néphrotique, une hématurie, associés parfois à un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible. Alors qu'il n'est pas demandé de surveillance biologique après l'instauration de ces traitements, il est conseillé de réaliser un bilan biologique périodique (NFS, enzymes hépatiques, fonction rénale) et de prévenir

* Département de neurologie, hôpital Gui-de-Chauliac, CHU de Montpellier.

Mots-clés

Biothérapies
Sclérose en plaques
Risques

Points forts⁺⁺

- » Sécurité des traitements injectables de première ligne.
- » Amélioration de la qualité de vie par les traitements par voie orale de première ligne.
- » Nécessité d'une stratification des indications des traitements de deuxième ligne en raison des risques.

Highlights

- » *Safety of first line immunomodulatory treatments.*
- » *Oral treatments are more practical than classical immunomodulatory treatments.*
- » *Stratification of second line treatment decision is required, because of induced risks.*

Keywords

Biotherapies
Multiple sclerosis
Risks

le patient qu'en cas d'apparition d'œdèmes, il doit contacter son médecin traitant ou son neurologue. Des dysthyroïdies ont été décrites sous interféron, mais elles ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Un syndrome dépressif préexistant peut être majoré, ce qui peut être considéré comme une contre-indication à l'administration d'un traitement par interféron.

L'acétate de glatiramère n'a pas entraîné de complications majeures. Quelques cas d'hépatite ont été décrits, réversibles à l'arrêt du traitement, probablement en rapport avec l'activation d'une hépatite auto-immune infraclinique.

Il n'est pas demandé de test de grossesse avant d'instaurer un traitement par IFN β ou acétate de glatiramère (pas d'effet tératogène démontré), si bien que le traitement peut souvent être poursuivi pendant la grossesse. En effet, chez les patientes avec un taux de poussées élevé avant le traitement, il y a lieu de mettre en rapport le risque d'une poussée et celui d'un avortement spontané (décrit avec l'acétate de glatiramère).

Le suivi biologique proposé est le suivant : NFS, ionogramme, TGO, TGP, TSH, ASAT, ALAT 1 fois tous les 6 mois pendant 1 an, puis 1 fois par an.

Tériflunomide

Le tériflunomide est administré à posologie unique en France (14 mg/j). Les risques sont représentés par des réactions allergiques, avec une observation récente de nécrose bulleuse d'évolution défavorable (4), des neuropathies périphériques, et des poussées hypertensives, qui peuvent survenir de manière décalée dans le temps. Il peut également être observé une alopécie, se stabilisant au sixième mois. La complication majeure est représentée par des hépatites, qui peuvent être sévères. De ce fait, une surveillance biologique est conseillée, comprenant un bilan biologique et hépatique avant la mise sous traitement, puis 2 fois par mois pendant 3 mois, et enfin tous les 3 mois. À la différence du léflunomide, il n'est pas rapporté à ce jour de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sous tériflunomide. La grossesse reste toujours une contre-indication absolue au traitement. Un contrôle des bêta-hCG

avant la mise sous traitement et une contraception orale sont de ce fait nécessaires. En cas de désir d'enfant ou de survenue imprévue d'une grossesse, une procédure de dégradation rapide par absorption de charbon ou de cholestyramine pendant 11 jours, avec dosage du tériflunomide à J12 et J29, est nécessaire. Il est estimé qu'au troisième jour de traitement par chélateur, le taux plasmatique résiduel de tériflunomide est non tératogène (encadré 1).

Bilan préthérapeutique

- NFS, ASAT, ALAT, bêta-hCG, pression artérielle

Surveillance

- Pression artérielle
- ASAT, ALAT tous les 15 jours pendant 6 mois, puis tous les 2 mois
- NFS si point d'appel

Encadré 1. Protocole de surveillance du tériflunomide.

Diméthylfumarate

Il s'agit d'un médicament dérivé des esters de fumarate prescrit dans le psoriasis. Son efficacité dans la SEP a été démontré par hasard. Le taux d'arrêts pour effets indésirables est estimé à 20 % en moyenne, en raison principalement de troubles digestifs et d'allergies cutanées. Ces dernières sont à différencier des réactions érythémateuses (flush) prédominant au visage et au cou, pouvant durer de 20 minutes à 1 heure, et non généralisées. Elles sont dues au mécanisme d'action du diméthylfumarate et sont améliorées par la prise d'aspirine et l'administration du médicament au cours des repas. La posologie initiale est de 120 mg matin et soir, l'augmentation pouvant être réalisée au bout d'une semaine à 240 mg matin et soir. En pratique, cette posologie peut être augmentée plus progressivement afin d'améliorer la tolérance. L'un des effets indésirables les plus importants est la lymphopénie. Il est estimé qu'une lymphopénie persistante inférieure à 500 lymphocytes par mm³ (grade 3) lors de 2 contrôles nécessite l'arrêt du traitement. La normalisation des lymphocytes peut nécessiter

une année d'arrêt du traitement. Des LEMP ont été décrites, en rapport le plus souvent avec une lymphopénie chronique inférieure à 500 lymphocytes/mm³. Il a cependant été rapporté des LEMP chez des patients normolymphocytaires (5). Il faut noter que la mesure du taux des lymphocytes n'inclut pas le typage des sous-populations lymphocytaires, notamment T8, qui sont abaissées avec le diméthylfumarate. Comme avec le tériflunomide, la prescription de diméthylfumarate est incompatible avec le déroulement d'une grossesse (**encadré 2**).

120 mg matin et soir pendant 28 jours

- Puis 240 mg matin et soir
- Prise au moment des repas

Principaux effets indésirables

- Flush
- Troubles digestifs

Bilan préthérapeutique

- NFS, ASAT, ALAT, fonction rénale, bêta-hCG

Surveillance

- NFS, ASAT, ALAT tous les 3 mois
- Arrêt si lymphopénie < 500 lymphocytes/mm³

Encadré 2. Fiche posologique du diméthylfumarate.

une bradycardie transitoire lors de la première prise, voire des blocs auriculo-ventriculaires. La fréquence des œdèmes maculaires est estimée à 0,5 %, ceux-ci survenant surtout au cours du premier trimestre de la prescription ; le risque est majoré chez le sujet diabétique et en cas d'antécédent d'uvéite. Depuis 18 mois, 5 cas de LEMP ont été décrits, avec une fréquence estimée de 1/30 000, sans qu'il y ait de facteurs prédictifs connus de survenue de LEMP. De ce fait, il n'est pas recommandé de réaliser une sérologie du JC virus et son index avant la prescription du fingolimod. Il est contre-indiqué en cas de grossesse. Parmi les éléments récents, on retient :

- la possibilité d'infections à cryptocoques, avec notamment des méningites (6), cette nouvelle complication étant toutefois rare (9 cas au total) ;
 - la nécessité d'une consultation annuelle de dermatologie du fait de cas de carcinome basocellulaire.
- Avant d'instaurer le traitement, la vérification de la sérologie varicelle-zona est obligatoire. En cas de négativité, une vaccination contre la varicelle est obligatoire, avec une première injection suivie d'une deuxième 1 mois après, et la possibilité d'instaurer le fingolimod 1 mois après la deuxième injection. Toute corticothérapie est contre-indiquée pendant la période vaccinale et durant le mois qui suit la dernière injection vaccinale (**encadré 3**).

Traitements de deuxième ligne

Fingolimod

Le fingolimod, traitement par voie orale, est disponible à la dose de 0,5 mg/j. Les études pivots dans la SEP ont démontré une efficacité à des doses de 0,5 mg/j et de 1,25 mg/j. Son mécanisme repose, entre autres, sur une séquestration des lymphocytes au niveau splénique. Le taux mesuré de lymphocytes circulants n'est donc pas le reflet du taux absolu de lymphocytes. Malgré une lymphopénie importante, le risque d'infections est modéré. Les recommandations d'utilisation du fingolimod ont été récemment modifiées, avec la possibilité, chez les patients sous traitement de première ligne, de le prescrire en cas d'activité clinique ou IRM, toute liberté étant laissée au neurologue d'apprécier cette activité et d'en décider la modification thérapeutique. Les risques éventuels sont constitués par des atteintes hépatiques, parfois sévères, une lymphopénie fréquente, une résurgence d'infections virales, notamment herpétiques ou zona. Le fingolimod peut entraîner

0,5 mg 1 fois par jour

Première prise hospitalière (surveillance cardiovasculaire pendant 6 heures)

Bilan préthérapeutique

- NFS, ASAT, ALAT, bilirubine, bêta-hCG, sérologie VZV, IDR
- Consultation ophtalmologique si diabète ou antécédent ophtalmologique
- Consultation cardiologique si blocs auriculoventriculaires, cardiopathie
- Examen cutané

Éviter vaccins vivants atténués

Surveillance

- Bilan hépatique + NFS à M1, M3, M6, puis régulier
- Consultation ophtalmologique à 3 mois (œdème maculaire)
- Consultation dermatologique annuelle

Arrêt du traitement si

- Lymphopénie < 0,2*10⁹/l
- Infection grave
- Œdème maculaire
- Élévation des transaminases > 5 N
- Grossesse

Encadré 3. Fiche posologique du fingolimod.

Natalizumab

Traitement particulièrement efficace dans la SEP, le mécanisme du natalizumab repose sur le blocage du passage des lymphocytes au niveau de la barrière hémato-encéphalique, en inhibant l'intégrine $\alpha 4$, protéine membranaire permettant le passage des lymphocytes T. Il entraîne peu de complications, en dehors de réactions allergiques. Les éventuels effets indésirables – réactions allergiques, voire absence d'efficacité du traitement – doivent faire rechercher des anticorps antinatalizumab, qui, s'ils sont présents à 2 reprises à 6 semaines d'intervalle, confirment la nécessité d'arrêter le traitement. En raison de son

mécanisme d'action, le risque majeur du natalizumab est représenté par la survenue de LEMP, le risque étant plus élevé au bout de 18 mois. La réalisation d'une sérologie du JC virus avec estimation de son index est recommandée avant toute prescription de natalizumab. Sous traitement, le risque de LEMP dépendra essentiellement de 3 facteurs : la durée du traitement, la valeur de l'index du JC virus et un antécédent de traitement immunosuppresseur ([tableau II](#)) [7]. De plus, l'index est susceptible de fluctuer, et le taux de séroconversion est de 2 % par an chez les patients initialement négatifs. En cas de fluctuation de l'index, il semblerait que la valeur la plus élevée doive être retenue ([encadré 4](#)).

Tableau II. Mise à jour de l'estimation du risque de LEMP chez les patients traités par natalizumab (études STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, STRATA et données post-commercialisation).

| Statut sérologique des anticorps anti-JCV | | | | | |
|---|---|------------------|------------------------|---------------|--|
| | | | | | |
| Négatif | | | | | |
| 0,1/1 000 patients | | | | | |
| Positif | | | | | |
| Durée d'exposition au natalizumab | Estimation du risque de LEMP pour 1 000 patients | | | | |
| | Patients sans traitement antérieur par immunosuppresseurs | | | | Patients ayant eu un traitement antérieur par IS |
| | Absence de valeur d'index | Index $\leq 0,9$ | Index $> 0,9 \leq 1,5$ | Index $> 1,5$ | |
| 1-12 mois | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,3 |
| 13-24 mois | 0,6 | 0,1 | 0,3 | 0,9 | 0,4 |
| 25-36 mois | 2 | 0,2 | 0,8 | 3 | 4 |
| 37-48 mois | 4 | 0,4 | 2 | 7 | 8 |
| 49-60 mois | 5 | 0,5 | 2 | 8 | 8 |
| 61-72 mois | 6 | 0,6 | 3 | 10 | 6 |

Avant 18 mois

- JC virus et index tous les 6 mois
- JC virus négatif : IRM tous les ans selon le protocole OFSEP (avec gadolinium)
- JC virus positif, quel que soit l'index : IRM OFSEP tous les 6 mois, avec diffusion (IRM avec gadolinium une fois par an)

Après 18 mois

- JC virus négatif : IRM tous les ans selon le protocole OFSEP (avec gadolinium)
- JC virus positif : IRM tous les 3 mois, IRM tous les ans selon le protocole OFSEP (avec gadolinium)
- IRM classique OFSEP (gadolinium) 6 mois après l'arrêt du natalizumab
- Il est conseillé de réaliser une IRM cérébrale 6 mois après l'arrêt du natalizumab pour surveiller la reprise d'activité ou la survenue d'une LEMP

Encadré 4. Surveillance d'un patient traité par natalizumab (recommandations de l'Observatoire français de la sclérose en plaques [OFSEP]).

Il est recommandé d'arrêter le natalizumab en cas de grossesse. Néanmoins, le risque tératogène est probablement modéré et, au cas par cas, le natalizumab peut être maintenu durant la grossesse, soit uniquement durant les 2 premiers trimestres, soit durant toute la grossesse. Il est conseillé de reprendre le natalizumab juste après l'accouchement, ce qui implique d'éviter l'allaitement.

Rituximab

Le rituximab n'a pas d'autorisation de mise sur le marché dans la SEP, mais certains arguments plaident en faveur de son efficacité dans les formes rémittentes, notamment en relai du natalizumab (8). Il est très lymphopéniant, avec une prédisposition sur les lymphocytes B. La posologie classique est de 1 g à la première perfusion, puis à J15, renouvelée au sixième mois (encadré 5).

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque/maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée
- Infections sévères, chroniques et/ou récurrentes
- Immunodépression sévère
- Pas de vaccin vivant atténué pendant et dans les mois qui suivent le traitement

Précautions d'emploi

- IgG en dessous de la normale
- Lymphopénie T/B
- Hépatite, VIH
- Neutropénie < 1 500/mm³
- Antécédent de cancer solide

Bilan préthérapeutique (initial)

- ECG
- Radiographie du thorax
- NFS, ionogramme, urée, créatinine, bilan hépatique, CRP
- Électrophorèse des protéines sériques, typage lymphocytaire, dosage pondéral des Ig
- Sérologies VIH, hépatites B et C
- Bêta-hCG si femme en âge de procréer

Avant chaque cure

Évaluation biologique : NFS, CRP tous les 3 mois
Évaluation clinique : vérifier l'absence d'infection évolutive, de signes d'insuffisance cardiaque décompensée, d'hypertension artérielle mal équilibrée

Encadré 5. Recommandations pour la prescription de rituximab.

Alemtuzumab

Anticorps monoclonal particulièrement efficace, l'alemtuzumab est prescrit sous la forme d'une cure de 12 mg/j pendant 5 jours, puis d'une cure de réinduction de 3 jours 1 an plus tard. Les réactions liées à la perfusion sont quasi systématiques. Les complications principales sont infectieuses (dont des infections à *Listeria monocytogenes* immédiatement après la cure), mais également dysimmunitaires (dysthyroïdie, le plus souvent asymptomatique : 40 à 50 % des cas, purpura thrombopénique : 1 % des cas) [9], la sévérité étant nettement diminuée par l'autoéducation du malade, et très rares atteintes rénales (encadré 6).

- IDR ou quantiféron
- NFS, ionogramme, créatinine, CRP, TGO, TGP, ASAT, ALAT, anticorps anti-TPO, VIH, hépatites B et C, varicelle-zona, bêta-hCG
- Il est accompagné d'un traitement par aciclovir pendant 1 mois après chaque cycle
- Surveillance : 4 ans après la dernière perfusion

Biologie

- 1 fois par mois : NFS, créatininémie, urémie, TGO, TGP, ASAT, ALAT, bandelette urinaire, hématurie, leucocyturie, protéinurie
- 1 fois par trimestre : TSH

Encadré 6. Bilan préthérapeutique de l'alemtuzumab.

Autres traitements immunosuppresseurs

La mitoxantrone, dérivée de l'adriamycine, est prescrite le plus souvent à la dose de 12 mg/m² par mois, pendant 6 mois. La dose consensuelle à ne pas dépasser est de 120 mg/m². La toxicité cardiaque (immédiate ou retardée) et hématologique est estimée à 1 % ; elle peut être décalée dans le temps et survenir jusqu'à 5 ans après le traitement. Il est recommandé de réaliser une NFS plaquettes et une échocardiographie cardiaque, 1 fois par an pendant 5 ans. Il est à noter que le risque hématologique est diminué de 50 % en cas de dose cumulée de 60 mg (10, 11). Le cyclophosphamide, qui garde son indication dans les formes évolutives, même s'il ne dispose pas de l'AMM, expose à un risque de cystite hémorragique et de cancer vésical. Il est conseillé de ne pas prescrire plus de 22 g de cyclophosphamide aux patients.

Références bibliographiques

1. Bermel RA, You X, Foulds P et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β . *Ann Neurol* 2013;73(1):95-103.
2. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2016;80(1):89-100.
3. Larochelle C, Metz I, Lécuyer MA et al. Immunological and pathological characterization of fatal rebound MS activity following natalizumab withdrawal. *Mult Scler* 2016 (Epub ahead of print).
4. Gerschenfeld G, Servy A, Valeyrie-Allanore L et al. Fatal toxic epidermal necrolysis in a patient on teriflunomide treatment for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21(11):1476-7.
5. Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: how does lymphopenia matter? *Neurology* 2016;87(4):440-1.
6. Forrester AK, Modi BG, Longworth S et al. Primary cutaneous cryptococcosis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *JAMA Neurol* 2016;73(3):355-6.
7. McGuigan C, Craner M, Guadagno J et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(2):117-25.
8. Alping P, Frisell T, Novakova L et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016;79(6):950-8.
9. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):208-15.
10. Buttmann M, Seuffert L, Mäder U et al. Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis: a retrospective cohort study. *Neurology* 2016;86(23):2203-7.
11. Ellis R, Brown S, Boggild M et al. Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: four years on, what is the risk and can it be limited? *Mult Scler* 2015;21(5):642-5.

P. Labauge déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

X. Ayrignac déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Merck, Sanofi-Genzyme, Bayer et Roche.
C. Carra-Dallière déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis, Genzyme, Merck, Teva, Biogen et Roche.

Les aphasies primaires progressives

Primary progressive aphasia

É. Rigal*, C. Bézy**, J. Pariente*

L'association d'un trouble progressif du langage à une atrophie des régions frontotemporales de l'hémisphère dominant pour le langage a été décrite pour la première fois en 1890 par Pick et Sérieux. En 1982, M. Mesulam a décrit une série de cas "d'aphasie lentement progressive", d'où son nom initial "d'aphasie de Mesulam" (1).

Pendant longtemps, les cas d'aphasie primaire progressive (APP) ont été classés en aphasies "fluentes" (2) et "non fluentes" (3). La première description de la variante logopénique de l'APP remonte à une dizaine d'années (4).

Le diagnostic d'APP repose aujourd'hui sur des caractéristiques cliniques et des données d'imagerie structurale et métabolique. On distingue plusieurs phénotypes. Chacune des formes peut être sous-tendue par différentes physiopathologies. Cela a été montré par des études neuropathologiques. Plus récemment, grâce à l'avènement des biomarqueurs dans les maladies neurodégénératives, le concept d'APP a évolué. L'approche clinique s'est enrichie d'approches complémentaires d'imagerie, de biologie et de génétique. Du fait d'une approche précise, multimodale, touchant une population relativement jeune, les APP constituent un modèle d'étude singulier des pathologies neurodégénératives (5, 6).

Approche clinique (7)

L'âge de début moyen des APP est de 65 ans, sans prédominance de sexe. L'atteinte du langage – isolée au début – reste au premier plan pendant toute l'évolution de la maladie. Les APP peuvent être définies de manière globale ou subdivisées en 3 sous-groupes :

- les APP agrammatiques/non fluentes ;
- les APP sémantiques ;
- les APP logopéniques.

Le diagnostic d'APP repose sur les critères décrits ci-après (7).

Les critères 1 à 3 doivent être présents pour le diagnostic d'APP :

1. les difficultés de langage doivent être la principale plainte clinique ;
2. ces troubles du langage sont la cause principale de difficultés dans la vie quotidienne ;
3. l'aphasie doit être le principal symptôme à la phase initiale de la maladie.

La vérification d'au moins un des critères suivants doit faire envisager un diagnostic alternatif :

1. les déficits sont mieux expliqués par une autre maladie neurodégénérative du système nerveux central (SNC) ou une autre maladie ;
2. l'altération cognitive est mieux expliquée par une maladie psychiatrique ;
3. la présence, à la phase initiale, d'un trouble important de la mémoire épisodique, de la mémoire visuelle ou des capacités visuo-perceptives ;
4. la présence d'un trouble important du comportement à la phase initiale.

On distingue 3 sous-types cliniques d'APP (7) et un syndrome apparenté.

➤ **La variante non fluente et agrammatique de l'APP (APP-NF/G) :** cette forme d'APP se caractérise par la présence d'un agrammatisme et/ou d'une apraxie de la parole exigeant un effort pour éviter des erreurs dans la production des sons (aspect moteur du langage). Deux des 3 critères suivants doivent également être associés : difficultés de compréhension des phrases syntaxiquement complexes, compréhension des mots isolés conservée, connaissance des objets conservée.

➤ **La variante sémantique de l'APP (APP-S) :** cette forme clinique d'APP suppose une altération de la mémoire sémantique, c'est-à-dire une difficulté à associer noms et objets, et un trouble de la compréhension des mots isolés. Trois des 4 critères

* Service de neurologie cognitive, épilepsie et mouvements anormaux, Inserm U825, et unité de neuropsychologie, hôpital Pierre-Paul-Riquet, Toulouse.

** Orthophoniste, service de neurologie cognitive, épilepsie et mouvements anormaux, et unité de neuropsychologie, hôpital Pierre-Paul-Riquet, Toulouse.

Mots-clés

Aphasie primaire progressive
Trois variantes cliniques
Maladie neurodégénérative focale
Neuropathologie
Réseau du langage

Points forts⁺⁺

- » L'aphasie primaire progressive (APP) est un syndrome clinique causé par la neurodégénérescence spécifique du réseau du langage.
- » La classification nosologique actuelle est fondée sur des critères cliniques et de neuro-imagerie datant de 2011 (critères de Gorno-Tempini M et al.).
- » On distingue 3 formes d'APP : l'APP non fluente/agrammatique, l'APP logopénique et sémantique et l'APP en fonction de la distribution anatomique de l'atrophie corticale.
- » Les APP peuvent être causées par deux types de neuropathologie : une dégénérescence lobaire fronto-temporale (55 %) ou une maladie d'Alzheimer (45 %).
- » La corrélation entre les formes cliniques et la neuropathologie est assez faible.

Highlights

- » *Progressive primary aphasia (APP) is a clinical syndrome caused by neurodegeneration specific to the language network.*
- » *The present nosological classification is based on clinical and neuroimaging criteria dating from 2011 (criteria of Gorno-Tempini M et al.).*
- » *We distinguish three forms of APP: the non-fluent/agrammatic APP, the logopenic and semantic APP according to the anatomical distribution of the cortical atrophy.*
- » *APP can be caused by two types of neuropathology: fronto-temporal (55%) or Alzheimer's disease (45%).*
- » *The correlation between clinical forms and neuropathology is quite low.*

Keywords

Primary progressive aphasia
Three clinical variants
Focal neurodegenerative disease
Neuropathology
Language Network

suivants doivent être également associés : perte de la connaissance des objets, en particulier ceux les moins familiers et de basse fréquence, dyslexie ou dysorthographe de surface, répétition préservée, production de la parole préservée (aspects moteurs et grammaticaux du langage préservés).

- **La variante logopénique de l'APP (APP-L) :** cette forme d'APP se caractérise par des difficultés de production de mots isolés lors du discours spontané et des épreuves de dénomination, et par un trouble de la répétition avec un effet de longueur. Au moins 3 des critères suivants doivent être associés : erreurs phonologiques dans le discours spontané ou lors des épreuves de dénomination, compréhension des mots isolés et des objets conservée, aspects moteurs du langage conservés, absence d'agrammatisme.
- **L'anarthrie primaire progressive (8) :** ce syndrome – d'individualisation plus récente – n'est pas classé dans les APP. Il représente un trouble de la parole d'origine dégénérative. Il s'agit d'un trouble de la planification et/ou de la programmation du langage qui se distingue d'une dysarthrie et d'une aphasie.

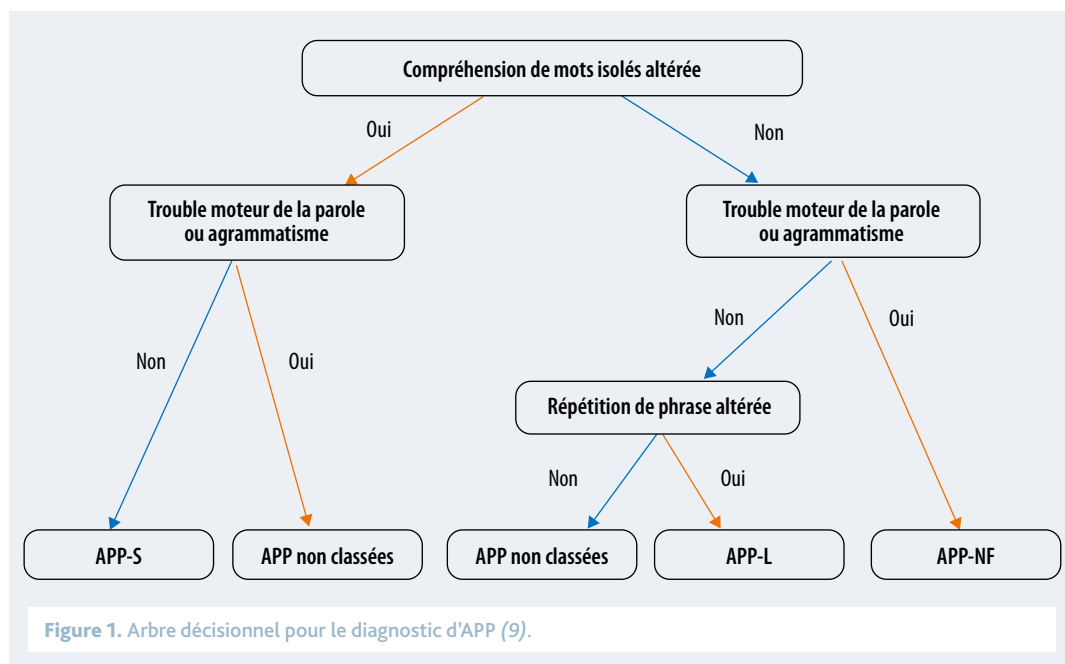
langage bien mené lors d'une consultation neurologique peut apporter des éléments d'orientation. La **figure 1** (9) illustre comment quelques informations précises peuvent orienter vers un type d'APP : trouble de la compréhension du mot isolé, dysarthrie et agrammatisme, altération de la répétition de phrases.

Imagerie (6, 8, 10, 11)

Les patterns d'atrophies et d'hypométabolismes focalisés retrouvés en imagerie sont bien corrélés aux différentes formes cliniques.

- **APP-NF/G :** l'atrophie corticale visualisée à l'IRM prédomine dans la région fronto-insulaire postérieure gauche (**figure 2A**). Un hypométabolisme révélé par TEP-scan marqué au 18-FDG ou une hypoperfusion en SPECT prédominant également dans cette région (**figure 2B**).
- **L'APP-S :** l'atrophie corticale observée en IRM prédomine dans la partie antérieure du lobe temporal gauche (**figure 3**). L'hypoperfusion ou l'hypométabolisme prédominant également dans ces régions.

Comment orienter l'examen du langage ? La classification des APP paraît complexe, mais un examen du



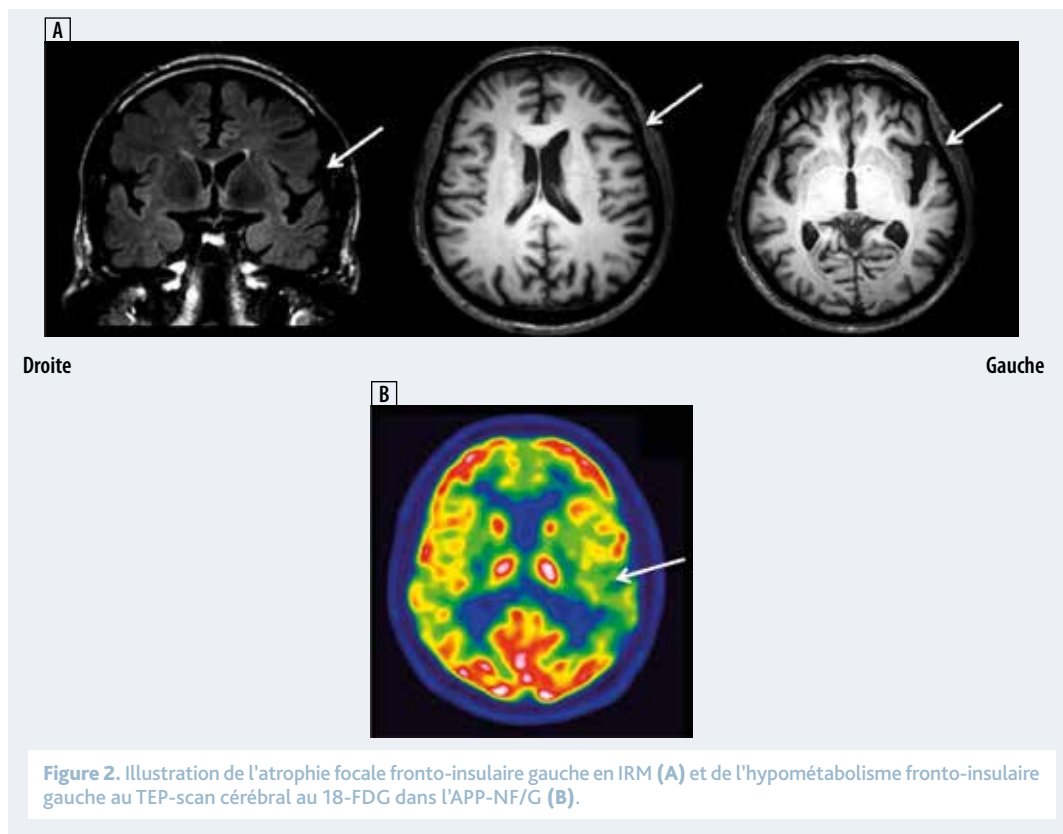


Figure 2. Illustration de l'atrophie focale fronto-insulaire gauche en IRM (A) et de l'hypométabolisme fronto-insulaire gauche au TEP-scan cérébral au 18-FDG dans l'APP-NF/G (B).

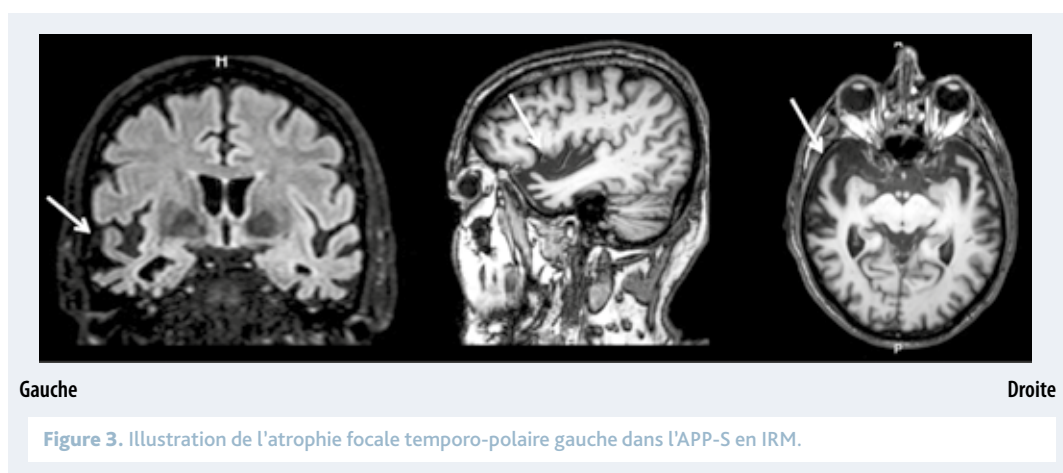


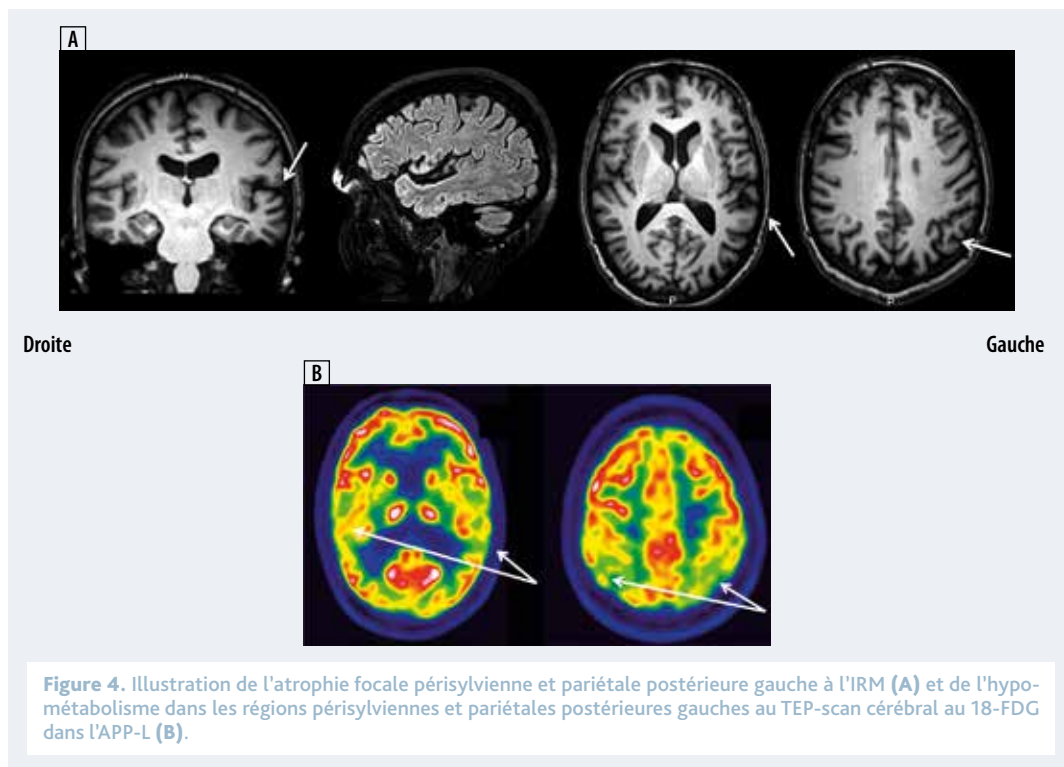
Figure 3. Illustration de l'atrophie focale temporo-polaire gauche dans l'APP-S en IRM.

➤ **L'APP-L** : l'atrophie prédomine dans les régions périsylvienne ou pariétales et plus particulièrement postérieures gauches (*figure 4A, p. 22*). Il existe un hypométabolisme ou une hypoperfusion en regard (*figure 4B, p. 22*).

➤ **L'anarthrie primaire progressive** : les études en imagerie structurale montrent la présence d'une atrophie focale au sein des cortex prémoteurs supérieurs latéraux et des aires motrices supplémentaires.

Approche physiopathologique

Les différentes formes d'APP n'ont été individualisées que récemment. L'approche physiopathologique permet de considérer les APP plus comme des syndromes que comme des maladies. En effet, si les entités cliniques sont bien définies, elles sont sous-tendues par des processus pathologiques hétérogènes au sein d'un même syndrome. Le modèle de l'APP a permis de mettre en évidence que les mani-



festations cliniques des maladies neurodégénératives étaient davantage le reflet de la distribution anatomique de la perte neuronale que de la neuropathologie sous-jacente. Pourquoi le réseau du langage est-il vulnérable aux maladies neurodégénératives ? Il semblerait que la distribution de la perte neuronale dans les maladies neurodégénératives soit le résultat d'interactions complexes entre des facteurs de susceptibilité individuelle (qui détermineraient des zones anatomiques de moindre résistance), des facteurs dépendant du réseau (qui limiteraient les voies de progression) et d'autres dépendant de la physiopathologie (qui détermineraient la nature cellulaire de la pathologie). Cela expliquerait pourquoi, en pratique, ces syndromes ne sont jamais parfaitement purs. De récents travaux ont montré qu'une histoire personnelle de difficultés d'apprentissage ou de dyslexie est souvent retrouvée dans les cas d'APP. Cette vulnérabilité développementale du réseau du langage, combinée à d'autres facteurs, pourrait être associée à un risque augmenté de développer une APP (12, 13).

Apport des études neuropathologiques

L'étude histopathologique de M. Grossman (14) a permis de considérer les APP comme étant le plus

souvent des formes focales de dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT). Une physiopathologie de type tau et TDP-43 était le plus souvent retrouvée et, plus rarement, des éléments en faveur d'une maladie d'Alzheimer (MA).

La neuropathologie est le plus souvent celle d'une DLFT dans les formes agrammatiques et sémantiques. Au sein des DLFT, on distingue des DLFT-tau+ et des DLFT-ubiquitine+ (le plus souvent TDP-43+). L'APP-NF/G serait liée à une pathologie de type DLFT-tau dans 50 % des cas, à une amyloïdopathie dans 31 % des cas, et à une DLFT-ubiquitine+ impliquant la protéine TDP-43 dans 19 % des cas. Concernant l'APP-S, sont retrouvées une DLFT-TDP-43 dans 68 % des cas, une amyloïdopathie dans 16 % des cas et une DLFT-tau dans 16 % des cas. Dans la situation logopénique, c'est le plus souvent une amyloïdopathie qui est observée (77 % des cas), puis une DLFT-TDP (14 %), et enfin une DLFT-tau (9 %) [15].

Place des biomarqueurs dans le diagnostic des APP (6, 9, 16-18)

La grande sensibilité et la spécificité des marqueurs amyloïdes permettent de préciser avec un degré élevé de certitude une implication de la protéine amyloïde dans la maladie. Compte tenu de leur

forte valeur prédictive négative, leur négativité constitue un argument de poids pour évoquer un autre mécanisme physiopathologique. Les données de l'étude de C. Leyton et al. (9) montrent que la variante APP-L est le plus souvent en rapport avec une amyloïdopathie, ce qui est plus rarement le cas des APP-NF/G et des APP-S.

L'étude de M. Lehmann et al. (16) s'est attachée à comparer 3 entités cliniques – atrophies corticales postérieures, APP-L et formes prodromales de MA avec atteinte mnésique pure – souvent rattachées à un dépôt anormal de protéine amyloïde (appelées "formes focales de MA"). Les auteurs ont montré la présence de modifications métaboliques, au TEP-scan cérébral marqué au 18-FDG, spécifiques des différents syndromes cliniques. En revanche, cette même équipe a montré que le dépôt amyloïde, au TEP-scan cérébral marqué au PIB (ligand de l'amyloïde), est étendu et semblable quel que soit le type d'entité clinique.

Dans une récente étude, M. Teichmann et al. (17) ont montré que 61,5 % des patients souffrant d'APP-L ont un profil des biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) évocateur de MA (figure 5). Une autre étude (18) suggère que les formes d'APP-NF/G sont associées à une diminution de volume de la substance blanche et de la substance grise (en analyse *Voxel-Based Morphometry*) dans les zones frontales motrices. Une perte précoce de la substance blanche serait associée à une DLFT-tau alors qu'une perte précoce de la substance grise serait associée à une DLFT-TDP. Il s'agit encore de résultats préliminaires, mais qui ouvrent une nouvelle voie dans l'approche physiopathologique des APP.

Approche génétique

L'appréhension des mécanismes physiopathologiques à l'aide de biomarqueurs reste encore aujourd'hui limitée malgré son grand essor. En pratique clinique, elle se limite à la distinction entre physiopathologies MA et non MA. Aucun marqueur direct des protéines tau et TDP n'est actuellement disponible. De nombreux gènes ont cependant été identifiés récemment et permettent d'apporter un nouvel éclairage sur la physiopathologie des APP. La majorité des APP associées à des neuropathologies de type DLFT sont sporadiques. Cependant, certains cas ont été décrits en rapport avec des mutations des gènes MAPT, PGRN, C9orf72 et TARDBP (19). Ces mutations peuvent être responsables de phénotypes cliniques variables au sein d'une même famille.

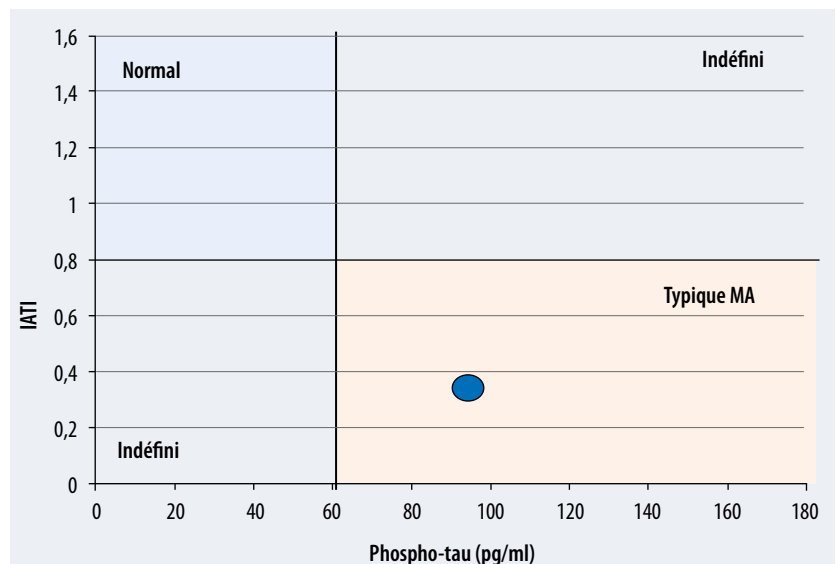


Figure 5. Illustration du dosage des biomarqueurs tau et amyloïde dans le LCR chez un patient présentant une APP-L. Profil en faveur d'une MA.

$$IA TI = (A\beta_{42}/240 + 1,18 \times \text{tau}) = 0,39$$

$A\beta_{42}$ (pg/m) = 363 (N > 500), phospho-tau (pg/ml) = 574 (N < 450),
phospho-tau (pg/ml) = 98 (N < 60)

En pratique, quand proposer une recherche génétique ? Il est important de documenter, à l'aide de biomarqueurs, les mécanismes neuropathologiques, car ce sont eux qui orientent la recherche génétique. I. Le Ber et al. (19) recommandent en pratique de proposer un dosage sanguin de la progranuline. Si ce dosage est diminué, il est recommandé de faire un séquençage du gène de la PGRN. Si ce dosage est normal ou la mutation absente, ils recommandent de réaliser une analyse de C9orf72. Dans le cas d'une absence d'expansion ou chez les patients âgés de moins de 65 ans, il convient de réaliser un séquençage du gène MAPT. La situation est différente si une forme familiale est possible (antécédent de DLFT, de sclérose latérale amyotrophique [SLA] ou de maladie de Paget). La recherche génétique est alors orientée, avec en particulier la recherche d'une expansion pathologique dans le gène C9orf72 s'il existe un cas de SLA dans la famille. Une analyse génétique doit être proposée dans les cas d'amyloïdopathie dans les situations suivantes : sujets de moins de 50 ans, ou 2 cas dans la famille ayant débuté la maladie avant 65 ans.

Quels traitements ?

Une prise en charge étiologique suppose la connaissance de la physiopathologie impliquée. Aidé des

biomarqueurs et de la génétique, le clinicien sera à même de proposer aux patients une participation à des essais cliniques (essais thérapeutiques dans le cadre de la MA ou de la DLFT). La prescription de médicaments anticholinestérasiques dans le cas d'une amyloïdopathie pourra être discutée. Des essais récents ont étudié l'effet de la stimulation magnétique transcrânienne dans le but de favoriser les mécanismes de plasticité cérébrale dans le réseau du langage. Leurs résultats – certes prometteurs à l'échelle individuelle – méritent d'être confirmés dans une étude plus large (20). La rééducation orthophonique reste la prise en charge la plus adaptée et doit être réalisée par un professionnel formé à

la rééducation des adultes souffrant de maladies neurologiques.

Conclusion

Les syndromes d'APP sont probablement le reflet d'interactions complexes entre des caractéristiques neuropathologiques spécifiques à la maladie et une vulnérabilité individuelle. Une meilleure compréhension de ces interactions pourrait nous aider à élucider les principes de la vulnérabilité sélective du réseau du langage dans ce type de maladie neuro-dégénérative. ■

É. Rigal déclare ne pas avoir de liens d'intérêts. Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982;11(6):592-8.
2. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S et al. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992;115(6):1783-806.
3. Grossman M, Mikanin J, Onishi K et al. Progressive nonfluent aphasia: language, cognitive, and PET measures contrasted with probable Alzheimer's disease. *J Cogn Neurosci* 1996;8(2):135-54.
4. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004;55(3):335-46.
5. Mesulam MM, Weintraub S. Primary progressive aphasia: sharpening the focus on a clinical syndrome. In: Boller F, Forette F, Khachaturian Z, Poncet M, Christen Y (eds). *Heterogeneity of Alzheimer's disease*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 1992:43-66.
6. Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol* 2014;10(10):554-69.
7. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76(11):1006-14.
8. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA et al. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. *Brain* 2012;135(5):1522-36.
9. Leyton CE, Villemagne VL, Savage S et al. Subtypes of progressive aphasia: application of the international consensus criteria and validation using β -amyloid imaging. *Brain* 2011;134(10):3030-43.
10. Rogalski E, Cobia D, Harrison TM et al. Anatomy of language impairments in primary progressive aphasia. *J Neurosci* 2011;31(9):3344-50.
11. Agosta F, Canu E, Sarro L et al. Neuroimaging findings in frontotemporal lobar degeneration spectrum of disorders. *Cortex* 2012;48(4):389-413.
12. Rogalski E, Weintraub S, Mesulam MM. Are there susceptibility factors for primary progressive aphasia? *Brain Lang* 2013;127(2):135-8.
13. Seifan A, Assuras S, Huey ED et al. Childhood learning disabilities and atypical dementia: a retrospective chart review. *PLoS One* 2015;10(6):e0129919.
14. Grossman M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Lancet Neurol* 2012;11(6):545-55.
15. Chare L, Hodges JR, Leyton CE et al. New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(8):865-70.
16. Lehmann M, Ghosh PM, Madison C et al. Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Brain* 2013;136(3):844-58.
17. Teichmann M, Kas A, Boutet C et al. Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain* 2013;136(11):3474-88.
18. Caso F, Mandelli ML, Henry M et al. In vivo signatures of nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia caused by FTL pathology. *Neurology* 2014;82(3):239-47.
19. Le Ber I, Camuzat A, Guillot-Noel L et al. C9ORF72 repeat expansions in the frontotemporal dementias spectrum of diseases: a flow-chart for genetic testing. *J Alzheimers Dis* 2013;34(2):485-99.
20. Trebbastoni A, Raccach R, de Lena C et al. Repetitive deep transcranial magnetic stimulation improves verbal fluency and written language in a patient with primary progressive aphasia-logopenic variant (LPPA). *Brain Stimul* 2013;6(4):545-53.

IMAGE TEST – RÉPONSES

N° 1

Il s'agit d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, avec association typique :

- de nodules sous-épendymaires calcifiés et prenant le contraste ;
- de tubers sous-corticaux, avec élargissement des circonvolutions cérébrales ;
- d'anomalies de la substance blanche linéaires entre cortex et ventricule, et focales sous-corticales.

N° 2

Il s'agit d'une tuberculose neuroméningée compliquée d'une vascularite infectieuse.

Aspect de méningite basilaire réalisant un épaississement et un rehaussement diffus de la leptoméninge, de prédominance péri-mésencéphalique, après injection de produit de contraste. Les anomalies de signal des corps vertébraux T9, T10, L2, L3, l'érosion du plateau supérieur de T10 et l'anomalie de hauteur du disque intersomatique T9-T10 sont en rapport avec une spondylodiscite pluriétagée, associée à une collection des parties molles prévertébrales. Une prise de contraste diffuse des racines de la queue de cheval témoigne de la méningite infectieuse. Un accident vasculaire cérébral ischémique du bras postérieur de la capsule interne droit (territoire choroïdien antérieur) et l'aspect d'irrégularité du calibre des artères intracrâniennes (par exemple, artère carotide interne gauche, **flèche bleue**) suggèrent l'existence d'une vascularite infectieuse.

Efficacité du rituximab dans les formes réfractaires de neuromyéélite optique

L'efficacité du rituximab dans la neuromyéélite optique (NMO) est fortement suggérée par l'ensemble des données existantes. Cependant, aucune analyse de son efficacité chez des patients dits réfractaires n'a été effectuée à ce jour. Vingt et un sujets ayant une NMO (critères de Wingerchuk et al., 2006) et au moins une poussée alors qu'ils étaient sous un traitement immunosuppresseur ont été inclus rétrospectivement dans cette analyse multicentrique. Les traitements auxquels ils avaient été exposés étaient variés : azathioprine, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, méthotrexate, mitoxantrone, corticostéroïdes, hydroxychloroquine sulfate. L'âge moyen des patients était de 37,7 ans ; les anticorps anti-aquaporine 4 étaient retrouvés chez 90 % des sujets, et 85 % avaient déjà eu une myélite transverse. Le nombre moyen de traitements utilisés était de 1,7, et la durée d'exposition moyenne, de 22 mois. La durée moyenne d'exposition au rituximab était de 31 mois. Le taux annualisé de poussées est passé de 1,3 à 0,5, et plus de 50 % des patients étaient libres de poussées sous rituximab tandis que l'EDSS moyen passait de 5 à 3. Aucune donnée étudiée n'avait d'impact sur la réponse au traitement en termes de taux annualisé de poussées alors que l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) était corrélée au handicap à la fin du suivi.

X. Ayrignac, Montpellier.

Commentaire

Les NMO sont des maladies neurologiques potentiellement sévères et il est indispensable d'obtenir un contrôle optimal de leurs poussées. Cette série suggère que, même chez des malades ne répondant pas aux autres traitements, le rituximab est efficace. Du fait du caractère rétrospectif, les traitements préalables (d'efficacité probablement variable) sont très hétérogènes. L'impact de l'IMC sur le handicap – mais pas sur le taux de poussées – ne permet pas d'affirmer un effet-dose.

Référence bibliographique

Collongues N, Brassat D, Maillart E et al.; on behalf of the OFSEP and CFSEP. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2016;22(7):955-9.

Encéphalites dysimmunitaires à anticorps anti-LGI1

Les auteurs de cette étude ont effectué une analyse rétrospective d'une série de patients atteints d'une encéphalite avec anticorps anti-LGI1. Trente-neuf sujets ont été identifiés (hommes : 66 %, âge médian de début : 64 ans, suivi : 27 mois). L'incidence était de 0,83 par million d'habitants avec une encéphalite limbique, un syndrome de Morvan et une épilepsie isolée chez respectivement 89 %, 8 % et 3 % des patients. Le symptôme initial le plus fréquent était l'épilepsie (53 %) ou l'atteinte cognitive (42 %), avec une installation des symptômes de 22 semaines en moyenne. Au cours de l'évolution, 89 % des patients présentaient une épilepsie (dans 47 % des cas, des crises dystoniques faciobrachiales) et/ou des troubles mnésiques (97 %) ou comportementaux (90 %). Une insomnie (65 %), une hyponatrémie (65 %) et une dysautonomie (47 %) étaient fréquentes. La ponction lombaire était normale dans 75 % des cas et l'IRM mettait en évidence des lésions hippocampiques chez 74 % des patients. L'électroencéphalogramme était souvent normal (44 %) ou avec un simple ralentissement (25 %). Les anticorps anti-LGI1 étaient retrouvés dans le sérum de tous les patients (moins fréquemment dans le liquide céphalorachidien) et 3 patients avaient un cancer diagnostiqué au cours du bilan. La réponse au premier traitement immunomodulateur était bonne pour 80 % des malades et, après 2 ans, 67 % des patients avaient un pronostic favorable, même si 14 % gardaient une épilepsie active et que 28 % avaient des troubles cognitifs invalidants. Il était noté 19 % de décès.

X. Ayrignac, Montpellier.

Commentaire

La reconnaissance précoce de ces encéphalites avec anticorps anti-LGI1 est primordiale du fait d'une extrême sensibilité aux traitements immunomodulateurs et, finalement, un bon pronostic (2 des 5 patients décédés n'avaient pas eu de traitement). Cette série confirme l'importance dans le diagnostic de la reconnaissance des anomalies épileptiques (crises dystoniques faciobrachiales chez 47 % des sujets et surtout crises partielles chez 66 %), d'autant que 75 % des patients ont une ponction lombaire normale et 26 % une IRM normale.

Référence bibliographique

Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016;87(14):1449-56.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Risques liés à l'arrêt du traitement dans les épilepsies bien contrôlées

Environ 70 % des patients nouvellement diagnostiqués pour une épilepsie deviennent libres de crise sous traitement antiépileptique. La question de l'arrêt de ces traitements peut alors se poser après plusieurs années sans crise. Les auteurs ont réalisé une revue de la littérature concernant les conséquences de cet arrêt. Dans les épilepsies bien contrôlées (absence de crise depuis au moins 2 ans), l'arrêt est associé à un risque de récurrence de crise chez 15 à 45 % des patients, survenant principalement dans les 2 années qui suivent l'arrêt. Ce risque est moins élevé en cas de période prolongée sans crise, d'électroencéphalogramme (EEG) et d'examen clinique normaux, ou d'épilepsie généralisée idiopathique (sauf épilepsie myoclonique juvénile [EMJ]), et plus élevé en cas d'IRM anormale, d'EEG anormal sous traitement, d'âge de début tardif, de polythérapie antiépileptique, d'EMJ, ou de retard mental. En cas de récurrence, la reprise du traitement antiépileptique permet aux patients d'être à nouveau libres de crise dans 80 % des cas – bien que cela puisse prendre plusieurs années – tandis que 20 % voient leur épilepsie devenir pharmacorésistante avec la persistance de crises sous traitement, y compris avec le traitement auparavant efficace.

B. Herlin, Paris.

Commentaire

Les patients libres de crise depuis plusieurs années demandent souvent d'arrêter leurs traitements. Certains syndromes épileptiques sont pharmacodépendants (EMJ) tandis que d'autres peuvent s'améliorer avec l'âge (épilepsie-absence). Le rapport bénéfice/risque de l'arrêt du traitement doit être évalué avec attention, et le patient doit être conscient des risques de réapparition de crises dans les années suivant l'arrêt, celles-ci pouvant alors devenir difficiles à contrôler.

Référence bibliographique

Schmidt D, Sillanpää M. Stopping epilepsy treatment in seizure remission: good or bad or both? *Seizure* 2016;S1059-1311(16)30142-X.

Réduction de la mortalité après chirurgie de l'épilepsie partielle pharmacorésistante

La mortalité chez les patients épileptiques est environ 3 fois supérieure à celle de la population générale. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la chirurgie de l'épilepsie partielle pharmacorésistante sur la mortalité. En tout 1 110 patients ont bénéficié d'un bilan préchirurgical d'une épilepsie partielle pharmacorésistante; 909 ont eu une résection focale, 97 une callosotomie et 104 étaient non opérés (indication chirurgicale non retenue ou refusée par le patient). La mortalité est nettement inférieure chez les patients ayant eu une résection focale : 8,6 décès/1 000 personnes-année, contre 25,3 chez les patients non opérés ($p < 0,0001$) et 20,9 chez les patients ayant eu une callosotomie. Elle est plus faible chez les sujets libres de toute crise après la chirurgie : 5,2 décès/1 000 personnes-année contre 10,4 chez les patients opérés avec persistance de crise, mais ces derniers avaient néanmoins un taux de mortalité 2 fois inférieur à celui des non-opérés. La persistance de plus de 2 crises généralisées par an est le principal facteur de risque de mortalité. La chirurgie de l'épilepsie partielle pharmacorésistante est donc un traitement capital, permettant de ramener le taux de mortalité des patients opérés avec succès à celui de la population générale.

B. Herlin, Paris.

Commentaire

Le traitement chirurgical de l'épilepsie partielle pharmacorésistante (échec de 2 traitements antiépileptiques bien conduits) a déjà démontré qu'il améliore le contrôle des crises et la qualité de vie des patients opérés. Dans cette étude, la mortalité des sujets opérés est divisée par 3 et rejoint celle de la population générale. Cela démontre l'importance d'adresser ces patients le plus tôt possible aux centres d'épileptologie afin d'envisager cette prise en charge.

Référence bibliographique

Sperling MR, Barshow S, Nei M et al. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology* 2016;86(21):1938-44.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Analyses secondaires des études de phase III portant sur l'utilisation du solanézumab dans la MA légère

Le solanézumab est un anticorps monoclonal anti-amyloïde, qui augmente la clairance du peptide amyloïde (A β) soluble. Les études initiales portant sur l'effet de cette molécule administrée pendant 80 semaines chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (MA) légère à modérée n'ont pas montré d'effet clinique significatif sur cette population. L'effet potentiel étant supposé être d'autant plus important que le traitement est instauré tôt dans l'évolution de la maladie, une analyse a été effectuée sur le sous-groupe des patients au stade léger. Les 2 études étaient randomisées, contrôlées, en double aveugle, et consistaient en l'administration de 400 mg de solanézumab par voie intraveineuse (i.v.) toutes les 4 semaines, jusqu'à la 76^e semaine. En tout 1 322 patients présentant une MA légère (MMSE entre 20 et 26) ont été randomisés. Le critère clinique de jugement principal était l'échelle ADAS-Cog₁₄, avec également l'utilisation du MMSE et de la CDR-SOB (*The Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes*). Les patients bénéficiaient aussi d'une mesure plasmatique des peptides A β ₄₀ et A β ₄₂ et 185 d'entre eux ont subi une ponction lombaire pour une mesure de ces mêmes peptides dans le liquide céphalorachidien (LCR). Par la suite, 251 patients ont eu une imagerie amyloïde (florbétapir), qui s'est révélée positive en analyse visuelle chez seulement 195 sujets; 521 des 623 patients sous placebo ont terminé l'étude (79 %), contre 503 sur 659 chez les patients traités (76 %). On a observé un ralentissement significatif du déclin de l'ADAS-Cog₁₄ et du MMSE chez les patients traités, alors que ce n'était pas le cas pour la CDR-SB. Des différences significatives ont été montrées après traitement entre les 2 groupes concernant les taux plasmatiques et dans le LCR des peptides amyloïdes A β ₄₀ et A β ₄₂. Il n'y a pas eu plus de décès ou d'effets indésirables graves rapportés dans le groupe traité, en dehors d'une insuffisance cardiaque congestive plus fréquente sous solanézumab (3,8 versus 1,8 %). Des anomalies IRM liées à la pathologie amyloïde avec œdème vasogénique (ARIA-E) ont été rapportées chez 9 sujets dans le groupe traité et chez 4 dans le groupe placebo et elles n'ont pas été symptomatiques. Les anomalies avec dépôt d'hémossidérine (ARIA-H) étaient présentes initialement chez 122 patients dans le groupe placebo et chez 126 dans le groupe solanézumab et se sont intensifiées chez 36 patients du groupe placebo et 40 du groupe traité. Une autre étude est en cours pour confirmer ces données, notamment en termes d'efficacité.

J. Lagarde, Paris.

Commentaire

Ces données, bien que reposant sur une analyse secondaire, sont encourageantes, car elles suggèrent un possible effet clinique bénéfique du traitement, alors que seule la charge amyloïde semblait être affectée dans les études précédentes, sans retentissement clinique mesurable. Il est important de noter que l'effet pourrait être d'autant plus notable que le traitement est administré tôt. Il faut néanmoins s'interroger sur son amplitude, car on parle d'une différence de moins de 1 point au MMSE entre les 2 groupes, ce qui est assez difficile à apprécier cliniquement, même si c'est statistiquement significatif. Ces résultats doivent être confirmés, d'autant que la population des études en question n'était pas définie à partir des biomarqueurs (ponction lombaire ou imagerie amyloïde), et qu'on estime à environ 25 % les sujets inclus qui ne répondraient pas aux critères actuels de MA, ce qui pourrait avoir un impact sur les résultats.

Référence bibliographique

Siemers ER, Sundell KL, Carlson C et al. Phase 3 solanezumab trials: secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement* 2016;12(2):110-20.

Résultats intermédiaires d'un essai de phase Ib : administration d'aducanumab dans la MA prodromale ou légère

L'aducanumab est un anticorps monoclonal ciblant les agrégats amyloïdes sous forme fibrillaire mais également les oligomères. Cet article présente les résultats intermédiaires d'un essai multicentrique de phase Ib, contrôlé, randomisé et en double aveugle, visant à étudier la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de perfusions mensuelles d'aducanumab chez des patients présentant une MA (confirmée par l'imagerie amyloïde) à un stade prodromal ou léger, ainsi que l'évolution de la charge amyloïde en imagerie TEP (florbétapir) après 26 et 54 semaines de traitement. En tout, 165 patients ont été randomisés en 5 groupes recevant, pendant 1 an et tous les mois, 1, 3, 6 ou 10 mg/kg de traitement ou un placebo. Cent vingt-cinq patients ont terminé l'étude, les taux respectifs d'arrêts d'étude dans chaque groupe étant de 23, 19, 17, 38 et 25 %. Le traitement a permis une diminution durée-dépendante et dose-dépendante significative ($p < 0,001$) de la charge amyloïde mesurée en TEP dans les groupes traités aux doses de 3, 6 et 10 mg/kg. Les données cliniques sont exploratoires, car l'étude n'avait pas été prévue pour détecter des modifications cliniques. L'étude de l'évolution de la CDR-SOB et du MMSE semble montrer un ralentissement de l'altération de ces 2 paramètres à 1 an, plus prononcé dans le groupe traité à la dose de 10 mg/kg. Aucun résultat significatif n'a été obtenu avec les autres paramètres cliniques étudiés. Les principaux effets indésirables étaient les anomalies IRM liées à la pathologie amyloïde avec œdèmes vasogéniques (ARIA-E), qui ont concerné 27 patients, en particulier dans les groupes traités aux doses de 6 et 10 mg/kg, et plus rarement une sidérose superficielle du système nerveux central. Il faut noter que les patients qui présentaient une diminution de la charge amyloïde étaient ceux chez qui la stabilité clinique était la plus nette.

J. Lagarde, Paris.

Commentaire

Les essais portant sur les traitements anti-amyloïdes n'ont pas donné jusqu'à présent de résultat clinique probant (en dehors de celui présenté ci-dessus concernant le solanézumab), malgré une diminution de la charge amyloïde démontrée avec plusieurs molécules. Cette nouvelle étude montre également une diminution de la charge amyloïde mesurée en TEP, qui semble de surcroît dose- et durée-dépendante. On note surtout des résultats exploratoires allant dans le sens d'un effet clinique bénéfique, qui pourrait être favorisé par l'action sur la forme oligomérique du peptide amyloïde, en plus de celle sur la forme fibrillaire. Ces résultats nécessitent néanmoins des études complémentaires, qui sont en cours. Elles visent à les confirmer et à rechercher la dose et le mode d'administration optimaux, c'est-à-dire permettant de limiter au maximum le risque d'effets indésirables, qui restent non négligeables et sont plus fréquents pour les plus fortes doses de traitement et chez les porteurs de l'allèle ApoE4, tout en conservant un effet bénéfique suffisant.

Référence bibliographique

Sevigny J, Chiao P, Bussière T et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537(7618):50-6.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Agenda

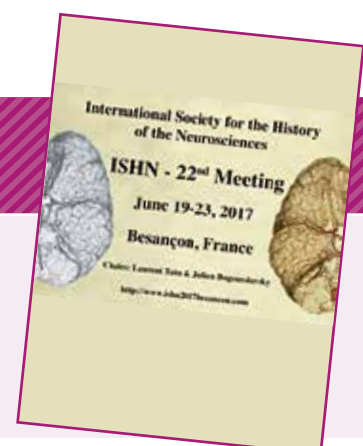
➔ Congrès

■ International Society for the History of the Neurosciences

19-23 juin 2017 à Besançon

Organisé par Laurent Tatu et Julien Bogousslavsky

Renseignements : www.ishn2017besancon.com



Mots-clés

Aspergillose – Immunosuppression – Infection opportuniste.

Keywords

Aspergillosis – Immunosuppression – Opportunistic infection.

Une céphalée en cours de chimiothérapie

Cephalalgia during chemotherapy

D. Galanaud*

Observation

Une femme âgée de 74 ans, en cours de chimiothérapie pour un lymphome cérébral primitif, présente une céphalée brutale. Le scanner immédiatement réalisé retrouve plusieurs lésions nécrotico-kystiques, non présentes sur l'examen fait 1 mois auparavant (*figure 1*). En IRM, ces lésions présentent un centre en hypersignal en séquence de diffusion, une coque fine et régulière en hyposeñal T2 se rehaussant après injection et un profil métabolique ne comportant pas d'élévation de la choline, mais la présence de résonances s'inversant à écho long caractéristiques d'acides aminés (AA) [*figure 2*]. Le diagnostic suspecté d'aspergillose cérébrale est confirmé par une biopsie. En dépit d'un traitement antifongique immédiatement instauré, la patiente décède 48 heures plus tard dans un tableau d'hémorragie intracérébrale.

Discussion

L'aspergillose cérébrale, infection fongique par différents sous-types d'*Aspergillus*, est une pathologie survenant essentiellement chez des sujets fragilisés, diabétiques, immunodéprimés ou sous chimiothérapie (1). La contamination peut se faire soit au contact d'un foyer ORL, soit, comme ici, par voie hématogène. Dans ce dernier cas, la présence d'un foyer pulmonaire d'aspergillose est fréquemment retrouvée. Le caractère redoutable de cette infection, associée à une lourde mortalité (> 80 % dans certaines séries), est lié, d'une part, au terrain et, d'autre part, à l'atteinte des parois vasculaires par les filaments d'*Aspergillus*. Celle-ci peut également conduire à la formation d'anévrismes intracrâniens, pouvant se compliquer d'une hémorragie méningée. L'atteinte

hématogène a un pronostic en général bien plus sombre que la contamination directe par un foyer sinusien. Cette dernière atteinte se présente sous la forme d'un abcès polylobé, souvent associé à un empyème, au contact d'un foyer sinusien ou mastoïdien (2). L'atteinte hématogène comporte souvent un mélange de plusieurs types de lésions : abcès typiques, accidents vasculaires cérébraux, lésions hémorragiques. Le coefficient apparent de diffusion (ADC) de ces abcès est généralement diminué (2, 3). Quelques signes, bien qu'inconstants et non spécifiques, sont évocateurs d'abcès à *Aspergillus* : l'atteinte des noyaux gris centraux ou du corps calleux, la faible prise de contraste des parois de l'abcès, la présence de signes hémorragiques et un aspect en "cible" en diffusion, comportant une zone centrale d'ADC augmentée et une zone périphérique d'ADC diminuée.

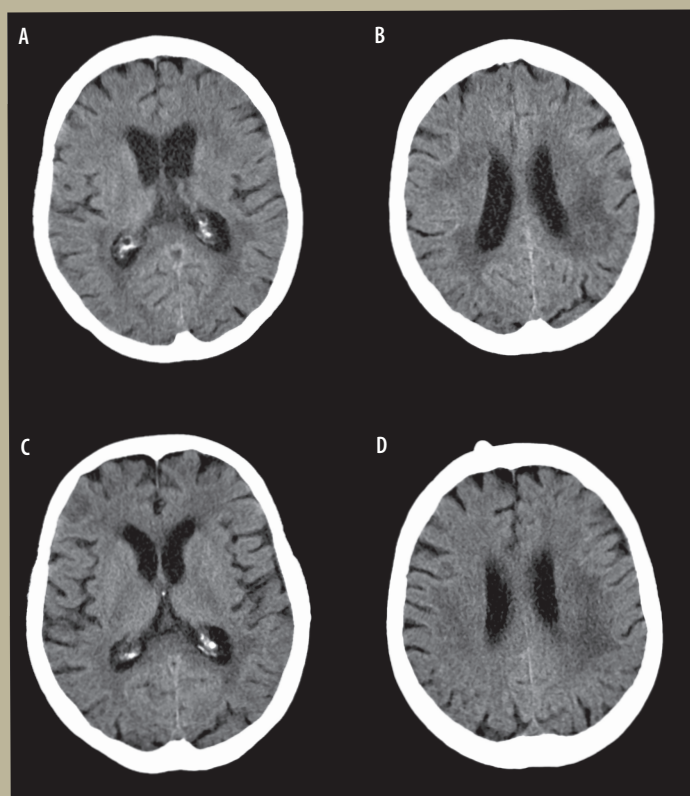
Le traitement de l'aspergillose cérébrale est difficile, fondé sur une chimiothérapie antifongique à base de voriconazole associée à un geste chirurgical en cas d'atteinte sinusienne (1). ■

Références bibliographiques

1. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
2. Marzolf G, Sabou M, Lannes B et al. Magnetic resonance imaging of cerebral aspergillosis: imaging and pathological correlations. *PLoS One* 2016;11(4):e0152475.
3. Gaviani P, Schwartz RB, Hedley-Whyte ET et al. Diffusion-weighted imaging of fungal cerebral infection. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(5):1115-21.

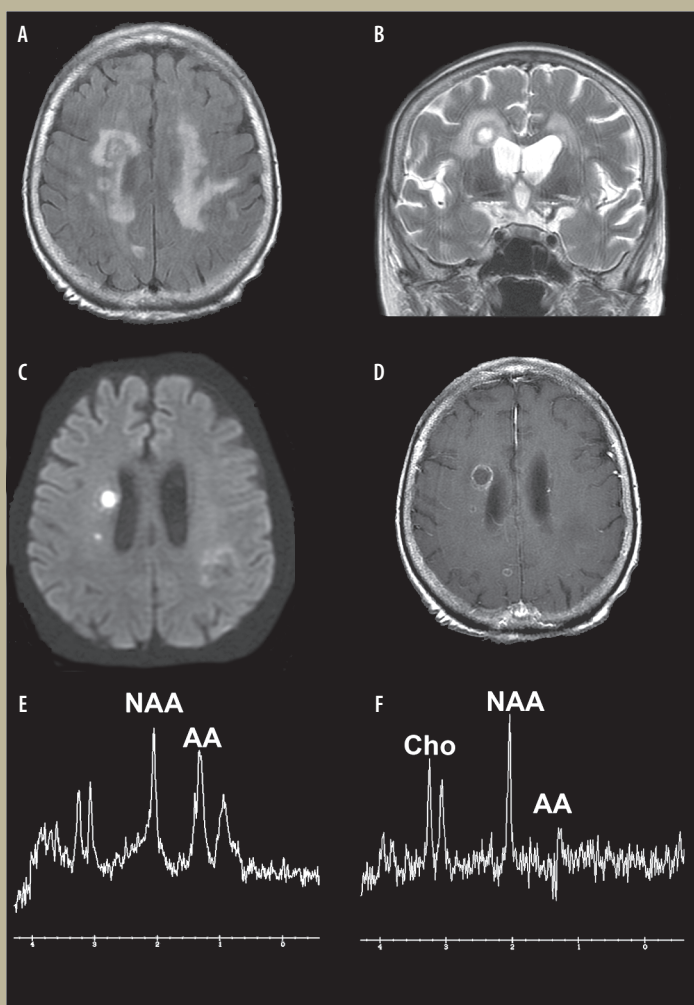
* Service de neuroradiologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

D. Galanaud déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.



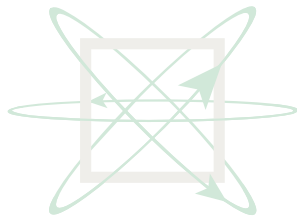
◀ **Figure 1.**

Scanners réalisés lors de la céphalée (**A, B**) et 1 mois plus tôt (**C, D**). Apparition de 2 lésions kystiques au niveau de la tête du noyau caudé droit et de la substance blanche pariéto-occipitale gauche. Elles s'accompagnent d'un très net élargissement du système ventriculaire, conséquence probable de la rupture de l'abcès caudé dans les ventricules.



► **Figure 2.**

IRM cérébrale en séquence FLAIR (**A**), coronale T2 (**B**), diffusion (**C**), T1 gadolinium (**D**) et spectroscopie à écho court (28 ms) [**E**] et à écho long (135 ms) [**F**]. Présence de plusieurs lésions abcédées à parois fines, en hyposignal T2, se rehaussant après injection et dont le contenu est en hypersignal sur la séquence pondérée en diffusion. La spectroscopie ne retrouve pas d'élévation de la choline (Cho), mais met en évidence des résonances situées à droite du NAA positives à écho court et s'inversant à écho long, correspondant à des AA libres. La plage pariétale gauche en discret hypersignal en diffusion correspond en revanche au lymphome cérébral en cours de traitement.



Directives anticipées

L. Serresse*, A. Chevalier**

De quoi s'agit-il ?

La rédaction de directives anticipées est un droit et non une obligation. Il s'agit d'instructions écrites qui permettent à toute personne majeure d'exprimer ses souhaits relatifs à sa fin de vie dans le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté. Ces instructions concernent les conditions de la poursuite, de la limitation, de l'arrêt ou du refus de traitements ou d'actes médicaux en cas d'impossibilité de recueil de l'avis du patient.

Créées par la loi de mars 2005, dite loi Léonetti (1), elles ont été actualisées par la loi de février 2016, dite loi Léonetti-Claeys (2), qui les a rendues valides sans limite de durée et contraignantes pour le médecin. Ce dernier sera dorénavant tenu de s'y conformer pour toute décision d'investigation, d'intervention ou de traitement, sauf en cas d'urgence vitale pendant le temps nécessaire à une évaluation complète de la situation et lorsque les directives anticipées apparaissent manifestement inappropriées ou non conformes à la situation médicale. Dans ces cas, si le médecin décide de ne pas

appliquer les directives anticipées, il doit, selon le cadre légal, solliciter un avis collégial. La décision prise par le médecin en charge du patient à l'issue de cette procédure collégiale est inscrite dans le dossier médical, et la personne de confiance ou, à défaut, la famille ou les proches en sont informés. L'information des patients de ce droit relève de la responsabilité des professionnels de santé, de même que l'accompagnement dans la réflexion et la rédaction.

Les directives anticipées peuvent être rédigées par toute personne majeure, se sachant ou non atteinte d'une maladie grave. Les mineurs ont le droit d'être informés et de participer à la prise de décision de façon adaptée à leur âge, mais ce sont les titulaires de l'autorité parentale qui prennent les décisions avec le médecin en charge du mineur. Quant aux majeurs sous tutelle, ils peuvent rédiger des directives anticipées avec l'accord du juge des tutelles ou du conseil de famille.

Quand et comment en parler ?

Fin de vie : ce qui a changé



Sédation

Droit à la sédation à la demande du patient atteint d'une affection grave et incurable :

- si pronostic vital engagé à court terme et en cas de souffrance réfractaire ;
- si décision d'arrêt de traitement engageant à court terme son pronostic vital et possible souffrance insupportable du fait de cet arrêt.



Directives anticipées (volontés du patient)

Elles s'imposent désormais au médecin sauf si elles sont manifestement inappropriées. Elles restent révisables et révocables à tout moment mais n'ont plus de limite de validité (3 ans auparavant).



Obstination déraisonnable

Les traitements inutiles, disproportionnés ou n'ayant d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie doivent être arrêtés. L'hydratation et la nutrition artificielles constituent un traitement.

Le dispositif des directives anticipées est peu utilisé puisque seulement 2,5 % des patients l'utilisaient en 2012 (3), sûrement parce que la fin de vie est un sujet difficile à aborder pour les patients comme pour les soignants. Deux situations sont à envisager :

- si la personne n'est pas atteinte d'une maladie grave, le médecin peut, selon la relation de confiance et de proximité qu'il a avec son patient, et à l'occasion du décès, de la maladie grave ou de l'hospitalisation d'un proche ou avant la réalisation d'une hospitalisation ou d'une activité à risque, professionnelle ou de loisir, juger opportun d'aborder le sujet des directives anticipées ;
- si la personne se sait atteinte d'une maladie grave, il faudra au médecin non seulement instaurer la relation

* Unité mobile d'accompagnement et de soins palliatifs, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

** Service de radiothérapie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

de confiance mais aussi respecter le rythme du patient quant à son souhait de connaître sa maladie et d'échanger à son sujet, ainsi que sur son évolution et sa gravité, et ce le plus précocément possible.

Ce dialogue se fait en plusieurs étapes, et plusieurs consultations sont donc nécessaires pour répondre aux 3 temps indispensables : informer, réfléchir et échanger sur les convictions personnelles du patient, ses repères d'existence, ses critères de qualité de vie, sa façon de voir la fin de vie et la mort. Le dialogue est également essentiel pour permettre d'exprimer ses craintes et ses angoisses.

Pourquoi ?

L'obstination déraisonnable étant interdite, la réponse aux questions de la limitation ou de l'arrêt des traitements de suppléance vitale dans le cadre de la fin de vie devrait se trouver de façon simple et évidente dans le respect de cet interdit. La limite dans l'engagement thérapeutique est pourtant parfois

difficile à poser du fait de la subjectivité de chacun et de l'incertitude pronostique dans laquelle on se trouve. D'un point de vue médical et scientifique, les actes et les interventions ne sont jamais dénués d'effets secondaires, parfois graves et dépassant le bénéfice initial attendu. D'un point de vue humain et éthique, quel sens donner à cette vie ? Est-il pertinent pour la personne d'être "prolongée", par des moyens parfois invasifs et lourds, de quelques jours, semaines, voire mois ou années ?

La réponse à cette question étant éminemment individuelle, mais aussi évolutive du fait des capacités de résilience de l'être humain, qui mieux que le patient lui-même peut nous la procurer ? Encore faut-il que celui-ci soit en mesure de le faire, ce qui est malheureusement rarement le cas dans le domaine de la neuro-oncologie ou des maladies neurodégénératives. C'est dans ces situations que les directives anticipées prennent tout leur sens : pouvoir respecter la parole du patient et ses souhaits quant à sa fin de vie lorsqu'il n'est plus en mesure de les exprimer. ■

L. Serresse déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

A. Chevalier n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=11C7E21BDAD0B-B1068409803E9BC5D06.tpdila13v_1?cidTexte=JORF-TEXT000000446240&dateTexte=20050424

2. Loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=11C7E21BDAD0BB1068409803E9BC5D06.tpdila13v_1?cidTexte=JORFTEXT000031970253&dateTexte=20161221

3. Pennec S, Monnier A, Pontone S, Aubry R. Les décisions médicales en fin de vie en France. *Population et Sociétés* 2012;494:1-4.

les smartphones en neurologie

Rédaction : Dr Mikael Cohen
(service de neurologie, hôpital Pasteur, Nice)
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.



mHealth Quality : la labellisation des applications mobiles de santé

La labellisation des applications mobiles de santé est une étape cruciale pour une utilisation plus large des nouvelles technologies dans la pratique médicale. Nous vous présentons ce mois le label français mHealth Quality et son application mobile, mHealth Go®.

mHealth Go®



iOS® et Android®



Gratuit

mHealth Go® pourrait être comparé à un AppStore® médical. À l'intérieur, il ne s'y trouverait que des applications médicales ayant préalablement été labellisées et pouvant donc être considérées comme sérieuses et fiables.

Pour le moment, cet objectif n'est pas encore totalement atteint, mais les bases ont été posées.

Tout d'abord, le programme mHealth Quality (www.mhealth-quality.eu) est un programme européen de labellisation des applications et des dispositifs médicaux de santé utilisant les nouvelles technologies. Le processus de labellisation est fondé sur le contrôle de plusieurs points.

La valeur médicale de l'application

L'idée est de vérifier que le développeur a bien identifié et précisé les utilisateurs cibles et que le contenu médical de l'application est fiable (fondé sur des données de la littérature et des recommandations des autorités sanitaires et des sociétés savantes).

La définition des besoins et usages des utilisateurs

Cette étape consiste à vérifier que le développeur a bien défini, avec les futurs utilisateurs (professionnels de santé ou non), leurs besoins et leurs usages, et que l'application leur est adéquate.

La conformité juridique

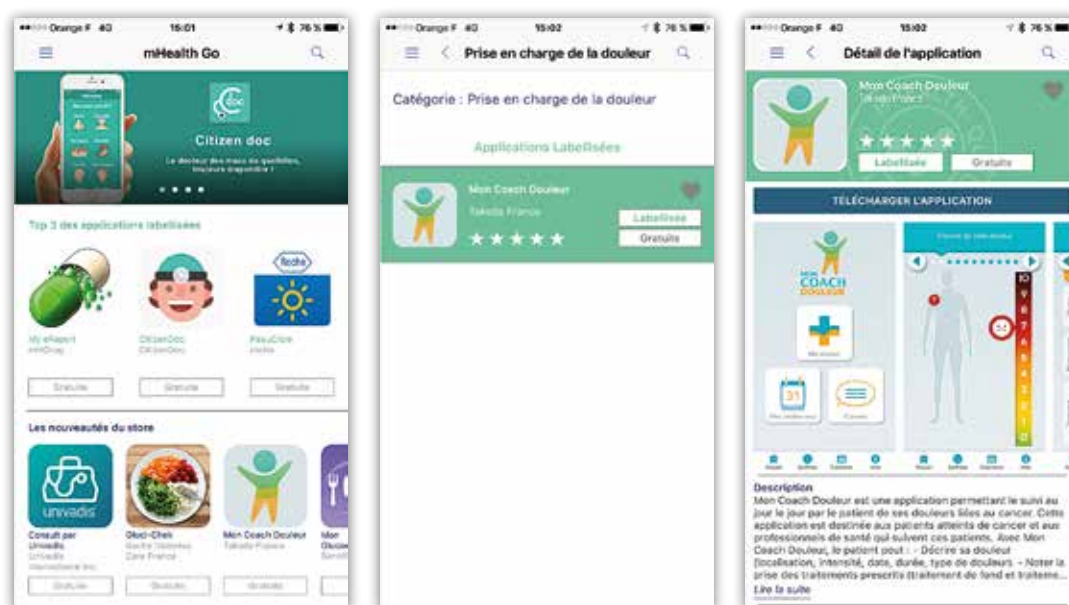
Cette étape consiste à vérifier que l'ensemble des règles de bonne pratique juridiques est bien respecté. L'application doit notamment comporter des mentions légales et des conditions générales d'utilisation.

La conformité sur le plan éthique et en termes de sécurité informatique

Il s'agit de s'assurer que l'application ne soulève pas de problème sur le plan éthique et que la confidentialité des données est respectée.

Pour aboutir à la labellisation, une première étape consiste pour le développeur à "auto-évaluer" son application par le biais d'un autoquestionnaire constituant un premier filtre visant à s'assurer que les principaux points cités ci-dessus sont bien respectés. Dans un deuxième temps, l'application sera testée par un panel d'utilisateurs de manière à obtenir ou non une labellisation.

Concrètement, pour les utilisateurs, l'application mHealth Go®, disponible gratuitement sur iOS® et Android®, contient donc un catalogue d'applications labellisées. Comme illustré, la présentation est très proche de celle d'un magasin d'applications classique.



Illustrations de l'application. La présentation est très proche de celle d'un magasin d'applications classique. Il est possible d'appliquer des filtres de recherche par spécialité. Actuellement, le contenu reste néanmoins assez limité.

Pour le moment, le nombre d'applications labellisées reste relativement faible, mais il s'agit d'une application à télécharger et à garder précieusement dans son smartphone en attendant un contenu plus étoffé.